

Aus der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend

Direktor: Professor Dr.med., Dr.sc.h.c., Dr.med.vet.h.c.,
Dr.med.h.c. Hans Freiherr v. Kreß

Die Niere bei paraproteinämischen Erkrankungen

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt

von

Kai-Dittmar Meyer-Hamme

aus Helmstedt

1968

Aus der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend

Direktor: Professor Dr.med., Dr.sc.h.c., Dr.med.vet.h.c.,
Dr.med.h.c. Hans Freiherr v. Kreß

Die Niere bei paraproteinämischen Erkrankungen

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt

von

Kai-Dittmar Meyer-Hamme

aus Helmstedt

Dekan: Professor Dr.med. Hans Wolfgang Spier

Referent: Professor Dr.med. Peter Körtge

Korreferent: Professor Dr.med. Max Schwab



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 10.6.1968

I n h a l t s v e r z e i c h n i s

	Seite
I. Einleitung	1
1. Paraproteine	3
2. Paraproteinämien	5
3. Material und Methoden	9
II. Ergebnisse	12
1. Klinische Befunde	12
2. Klinische Befunde bei zusätzlicher Clearanceuntersuchung	15
3. Morphologische Befunde	18
4. Kasuistik	19
III. Diskussion	25
1. Klinik	25
2. Morphologie	36
3. Vergleichende Betrachtung der Klinik und Morphologie	39
IV. Zusammenfassung	48
V. Literaturverzeichnis	50



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550823_0014

I. Einleitung

Die Geschichte der Krankheiten mit Paraproteinen begann vor mehr als hundert Jahren mit der Entdeckung eines abartigen Eiweißkörpers im Urin eines 47jährigen Kaufmannes. Die beiden behandelnden Ärzte waren so beeindruckt von dem ungewöhnlichen Urin mit "animal matter", daß sie unabhängig voneinander 1845 eine Probe davon an Dr. Henry Bence JONES zur Untersuchung schickten, der seine Ergebnisse 1848 (58) veröffentlichte. Er fand, daß sich das durch Zusatz von Salpetersäure präzipitierte Protein beim Kochen auflöste, die Fällung aber beim Abkühlen wieder auftrat. Bence JONES selbst forderte die Präzipitation bei 40 - 60°C nicht. Die Nieren zeigten histologisch keine pathologischen Veränderungen (58).

v.RUSTIZKY (131) gab 1873 in einer Fallbeschreibung den bei dieser Erkrankung beobachteten multipel auftretenden Knochentumoren, "um die Identität ihrer Structur mit dem Knochenmark zu bezeichnen, den Namen 'Myelom'". Er faßte diese Krankheit allerdings als eine gutartige Knochenmarkshyperplasie auf. 1889 wies KAHLER auf die charakteristische Beziehung zwischen der Bence-Jones-Proteinurie und den von v.RUSTIZKY beschriebenen Tumoren hin. Er beobachtete folgende Trias beim multiplen Myelom: 1. Deformität, abnorme Bruchigkeit und Schmerzen der Knochen, 2. Anämie und Kachexie und 3. Ausscheidung des Bence-Jones-Proteins (147).

Die Ausscheidung des Bence-Jones-Proteins beim Myelom lenkte in der Folgezeit die Aufmerksamkeit auf evtl. auftretende Nierenveränderungen. v.DECASTELLO (34) beschrieb diese 1909 als erster in einer Arbeit über die "Bence-Jonessche

Albuminurie". Er fand, daß bei der Ausscheidung dieses Eiweißkörpers (17 Fälle) in 41,2 % eine chronische Nephritis, in 23,5 % eine wahrscheinlich als chronische Nephritis zu deutende Veränderung, in je 5,9 % schwere degenerative und senile Veränderungen und in 23,5 % nur geringe oder keine Veränderungen auftraten. Dagegen zeigten die Nieren bei 12 Fällen von Myelom ohne Bence-Jones-Proteinurie in 83,3 % einen normalen morphologischen Befund und nur in 16,7 % eine chronische Nephritis.

Erst die Anwendung feinerer physiko- und immunochemischer Untersuchungsmethoden wie Papier-, Agar- und Immunoelktrophorese. Ultrazentrifugenanalyse ermöglichte schließlich die Erkennung und Abgrenzung zweier weiterer Krankheitsbilder mit Paraproteinen: die Makroglobulinämie Waldenström (158, 159) (1944, 1948) und die Heavy-Chain-Disease FRANKLIN (44, 112) (1963).

Es sind seit 1909 mehrere Arbeiten über die Morphologie der Nierenveränderungen erschienen, von denen hier nur der Bericht über die später als spezifisch für die Myelomniere angesehenen Kristallablagerungen von LÖHLEIN (77) (1921) Erwähnung finden soll. Die erste zusammenfassende deutsche Arbeit über die K l i n i k der Plasmocytomniere veröffentlichte SANDKÜHLER 1948 (133).

Seitdem wird zwar von klinischer Seite die Häufigkeit der Niereninsuffizienz hervorgehoben, die Veröffentlichungen lassen aber eine genaue Überprüfung der Nierenfunktion bei einer größeren Patientenzahl, insbesondere kurz nach Diagnosestellung, mit Verlaufskontrollen weitgehend vermissen.

Als klinischer Beitrag zur Frage der Nierenschädigung bei Paraproteinämie und / oder -urie wird in der vorgelegten Arbeit das Krankengut der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin im Hinblick auf die Nierenfunktion zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und im weiteren Verlauf der paraproteinämischen Erkrankung ausgewertet. Mit Hilfe der Inulin- und PAH - Clearance konnte eine eingehendere Prüfung der Nierenfunktion vorgenommen werden. Darüberhinaus sollen die klinischen Ergebnisse mit den morphologischen Befunden verglichen werden. Für eine statistische Auswertung der klinischen Daten bzw. Laborergebnisse ist das Material nicht geeignet, da die Fallzahl bei den einzelnen Gruppen zu klein ist, einige Angaben - z.B. über Krankheitsbeginn bzw. -dauer - nicht exakt gemacht werden können, eine Vergleichsmöglichkeit mit der Normalbevölkerung gleichen Alters fehlt. Aus diesen Gründen liegt in der Literatur zu diesem Thema auch keine Statistik vor.

1. Paraproteine

Paraproteine stellen nach der Definition von APITZ (5) qualitativ abnorme Eiweißkörper dar, die im Blut, Urin und anderen Körperflüssigkeiten nachgewiesen werden können. Auf Grund neuerer immunochemischer Untersuchungen wird angenommen, daß sich die abnorm strukturierten, funktionell inerten Proteine aus der Gruppe der Immunglobuline durch die Zusammensetzung ihrer Antigendeterminanten von den normalen Proteinen unterscheiden (55). Die Frage, ob "Paraproteine" nicht schon in geringer Konzentration im Normalserum vorkommen, kann mit den derzeitigen Untersuchungsmethoden nicht sicher beantwortet werden (55, 168).

Die Bildungsstätte der Paraproteine wird in den Zellen des lympho-plasmo-reticulären Systems angenommen (89, 90), die auf verschiedenen Differenzierungsstufen mutieren und zu autonom wuchernden Cloni entarten können (55). Entsprechend findet man anormale, "anarchische" Eiweißkörper vorwiegend bei Neoplasien der immunglobulinbildenden Zellen.

Die verschiedenen Serumglobuline mit bekannter Antikörperaktivität und die mit ihnen chemisch und in ihrer antigenetischen Spezifität verwandten Paraproteine werden unter dem Begriff der Immunglobuline (oder γ -Globuline) zusammengefaßt (105). Auf Grund der neuen Kenntnisse durch die Immunoэлектроphorese werden sie heute nach ihrer Funktion und verwandten Struktur und nicht mehr nach ihrer Wanderungsgeschwindigkeit im elektrischen Feld eingeteilt (Tab. 1).

Sowohl die normalen als auch die pathologischen γ -Globuline aller drei Klassen - γ G, γ A, γ M - sind aus je 2 L- (L-chains=light chains; Mol.gew. ca 20 000) und 2 H-Polypeptidketten (H-chains=heavy chains; Mol.gew. 50 000) (44, 112) zusammengesetzt. Die L-Ketten sind allen 3 Klassen gemeinsam und kommen in zwei immunologisch unterscheidbaren Typen vor. Die H-Ketten tragen die für jede Klasse spezifischen antigenetischen Determinanten (29). ROWE et al. (128) konnten 1965 ein weiteres Immunglobulin nachweisen, welches die Bezeichnung γ D erhalten hat (Mol.gew. 160 000).

Beim Myelom (γ G und γ A) und der Makroglobulinämie Waldenström (γ M) werden anomale L-Ketten gebildet. Das γ M-Globulin ist ein Hexamer der 4-Polypeptidketten-Einheit (Mol.gew. $6 \times 150\ 000$). Bei den wenigen bisher beschriebenen Fällen von Heavy-Chain-

Tab.1: Nomenklatur der Immunglobuline auf Empfehlung des
kolloquiums der WHO (29.-30.5.1964, Prag) (105)

Synonyme	heutige Bezeichnung
γ ; 7Sy; 6,6Sy; γ_2 ; γ_{ss}	yG
β_2A ; γ_1A	yA
γ_1M ; β_2M ; 19Sy; γ -Makroglobulin	yM

Disease (44, 112) wird ein Paraprotein synthetisiert, das der "heavy chain" vom γ G-Globulin ähnlich ist.

Die unverhältnismäßig starke, asynchrone Synthese von L-Ketten führt zum Auftreten des niedermolekularen, gewöhnlich aus zwei L-Ketten bestehenden (148) "light chain protein", des Bence-Jones-Proteins (Mol.gew. 20-45 000) (113, 141), das sehr schnell durch die Nieren eliminiert wird. Infolgedessen ist seine Konzentration im Serum gewöhnlich extrem niedrig.

Die beim Myelom in 5-10 % auftretenden Paramyloidablagerungen (2, 76, 147, 168) werden als unlösliche Komplexe des infolge seiner geringen Molekülgröße in gewisse Gewebsbezirke diffundierten Bence-Jones-Proteins mit Polysacchariden des Bindegewebes aufgefaßt (111, 120).

Die prozentuale Häufigkeit der pathologischen γ G-, γ A- und γ M-Globuline bei Paraproteinämien wird in der Literatur unterschiedlich angegeben (Tab. 2).

2. Paraproteinämien

A. Neoplasien des lympho-plasmo-reticulären Systems

1) obligate Paraproteinämien

In diese Gruppe gehören die Krankheitsbilder mit der "großen" Paraproteinämie, die hierbei ein Kardinalsymptom darstellt: das Myelom, die Makroglobulinämie Waldenström und die Heavy-Chain-Disease FRANKLIN.

a) Myelom oder Plasmocytom

Die Diagnose eines Myeloms wird als sicher angesehen, wenn die Trias besteht: 1. Paraproteinnachweis im Blut und/oder Urin, 2. Vermehrung von Plasmazellen im Knochenmark und 3.

Tab.2: Prozentuale Häufigkeit der Paraproteinämien

Autor	Anzahl der Seren	Paraproteine in %		
		yG	yA	yM
HITZIG (55) 1963	65	68	4	28
KANZOW et al. (62) 1964	364	55	15	30
MUL et al. (98) 1964	335	42	22	36
OSSERMAN et al. (112) 1963	241	59	24	17

röntgenologisch osteolytische "ausgestanzte" Herde im Skelett - vorwiegend Schädel, Rippen und Becken - oder eine ausgeprägte Osteoporose. Außerdem sind eine initial stark beschleunigte Blutsenkungsreaktion und eine Hyperproteinämie charakteristisch (12, 66, 168). Bei großen Eiweißverlusten durch die Niere kann es aber beim Plasmocytom auch zur Hypoproteinämie kommen (32, 37, 161). In vielen Fällen findet man ferner eine Anämie, Proteinurie, Knochenschmerzen und Spontanfrakturen, Gewichtsverlust und Hypercalcämie. Sehr oft zeigt sich eine verminderte Resistenz gegenüber Infekten. Im weiteren Krankheitsverlauf, der im allgemeinen langsam progredient ist, kommt es in 50 - 70 % zu einer renalen Funktionseinschränkung (1, 12, 66, 74, 100, 111, 147).

Am häufigsten sieht man das Plasmocytom bei Patienten zwischen 50 - 70 Jahren, unter 40 Jahren ist die Erkrankung selten (26, 108, 147). Die Verteilung yG- : yA-Plasmocytom beträgt 71:29 (± 6) (35, 62, 98, 112, 148). Die durchschnittliche Krankheitsdauer, gerechnet vom Zeitpunkt der Diagnosestellung, ist 1 - 2 Jahre (12, 76, 148, 150), doch liegt die Streuung in weiten Grenzen (2, 60, 168). Die Geschlechtsverteilung wird mit $\sigma:\varphi = 2:1$ (26, 42, 60, 150) bis 1:1 (25, 35, 160) angegeben.

Meistens tritt das Plasmocytom mit multiplen, in 2-10 % mit solitären (166), Knochenherden auf; ferner gibt es eine diffuse Form. Das extramedulläre Plasmocytom ist bevorzugt im oberen Respirationstrakt lokalisiert. Für das mikromolekulare oder Bence-Jones-Plasmocytom, das 7 - 25 % aller Myelome ausmachen soll (55, 98, 112, 120, 140, 169), ist die Trias Anä-

mie, γ -Globulinverminderung im Serum und positive Bence-Jones-Probe im Harn charakteristisch (141).

b) Makroglobulinämie Waldenström

Es ist bisher noch nicht geklärt, ob es sich hierbei um eine eigenständige Krankheit oder um ein Syndrom handelt. Zu Beginn finden sich meist uncharakteristische Symptome wie Müdigkeit, Anorexie, Gewichtsabnahme, beschleunigte Blutsenkungsreaktion, häufige Infektionen. Fast regelmäßig tritt eine Anämie und oft eine Hyperproteinämie und hämorrhagische Diathese auf. Die Schleimhautblutungen kommen vorwiegend im Nasenrachenraum und am Zahnfleisch vor. Mäßige Hepato-, Spleno- oder Lymphadenomegalie wird in 30 - 50 % angegeben (64).

Die Diagnose der Makroglobulinämie Waldenström stützt sich auf die folgenden beiden Befunde (62, 64, 168): 1. γ M-Paraproteinämie - lediglich das Vorhandensein von Makroglobulinen in höherer Konzentration kann nicht als krankheitsspezifisch angesehen werden (64) - und 2. eine Infiltration des Knochenmarkes und häufig auch anderer Organe mit lymphoiden Retikulumzellen, daneben auch Plasma- und Mastzellen (62, 75), 127, 171). Terminal kann es zu einem morphologischen Wechsel kommen (136). Eine Paraproteinurie findet man nicht so oft wie beim Plasmocytom. Skelettdestruktionen - von Osteoporose abgesehen - kommen extrem selten vor (62, 64).

Das Durchschnittsalter der an Makroglobulinämie Waldenström Erkrankten liegt jenseits des 50. Lebensjahres (60, 64). Die Prognose ist im allgemeinen etwas besser als beim Myelom (63, 166, 168). Die Geschlechtsverteilung beträgt etwa $\sigma:\varphi = 2:1$ (64, 160). Das gleichzeitige Vorkommen eines Carcinoms wird

in ca. 10 % der Fälle beschrieben (64, 127, 137).

c) Heavy-Chain-Disease FRANKLIN

Dieses Krankheitsbild zeigt - soweit sich die Befunde der wenigen bekannten Fälle verallgemeinern lassen - neben dem charakteristischen Auftreten von niedermolekularen Paraproteinen eine generalisierte Lymphadenopathie, Spleno- und Hepatomegalie. Außerdem haben die Patienten eine leichte Anämie und eine erhöhte Anfälligkeit für bakterielle Infekte. Im Knochenmark besteht eine diffuse Proliferation von Reticulumzellen, atypischen Plasmazellen und Lymphozyten (44, 113, 151).

2) fakultative Paraproteinämien (88, 121)

Diese seltene Gruppe umfasst weitere neoplastische Wucherungen des lympho-plasmo-reticulären Systems wie Reticulosen, Lymphadenosen, Lympho- und Retikulosarkome u.a., die ausnahmsweise mit einer Paraproteinämie einhergehen können.

B. Idiopathische, kryptogene (121, 126) oder rudimentäre (88) Paraproteinämien

Hierbei sollen Paraproteine in relativ geringer Konzentration auftreten. Die Ursache ist nach RÄDL und Mitarb. (121) in degenerativen Veränderungen des lympho-plasmo-reticulären Systems zu suchen. In diese große Gruppe fallen zahlreiche Krankheiten wie Lebercirrhose, Autoaggressionskrankheiten u.a. und klinisch scheinbar gesunde Individuen (88, 90, 112, 121, 126).

Ebenso wird die Ausscheidung des Bence-Jones-Proteins noch bei zahlreichen anderen Krankheiten und sogar in kleinsten Mengen bei klinisch Gesunden (112) beschrieben (90, 92, 118, 147, 166).

3. M a t e r i a l u n d M e t h o d e n

Vom 1. 1. 1955 bis zum 31. 12. 1966 wurden an der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin 85 Patienten - 50 Männer und 35 Frauen - mit Paraproteinen beobachtet. Die Aufgliederung des Krankengutes ergibt sich aus Tabelle 3.

Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung beträgt 61 Jahre (23 - 84 Jahre), 86 % der Patienten sind älter als 50 Jahre. Die Zeit von Diagnosestellung bis zum 31. 12. 1966 bzw. bis zum Tod beträgt im Durchschnitt 35 Monate (1 - 156 Monate).

Die Diagnose eines Plasmocytoms wurde durch folgende Befunde gesichert: 1. Nachweis und Differenzierung der Paraproteine in Körperflüssigkeiten mit Hilfe der Papierelektrophorese am hängenden Streifen (n=69) nach DURRUM (BLOCK et al. 1955;17), Eiweißelektrophorese auf Agarose (n=53) nach GORDON et al. (1950; 47) und Immunoelktrophorese (n=53; durchgeführt seit 1960) nach GRABAR et al. (1955; 48) mit Antiserum vom Pferd mit Mikromethode nach SCHEIDEGGER (1955; 138) unter Verwendung polyvalenter Antiseren und isolierter Reinfractionen der Immunglobuline vom Kaninchen.

Die Urinuntersuchung (n= 64) auf Bence-Jones-Eiweißkörper wurde mit der Ringprobe nach SANDKÜHLER (1949; 134) durchgeführt.

2. typisches Röntgenbild (n= 55), 3. Plasmazellproliferation im Knochenmarkspunktat (n=65) und/oder 4. Autopsie (n=36).

Bei den übrigen Fällen lag zur Diagnosesicherung ferner ein histologischer Befund aus Lymphknoten, Leber bzw. Milz vor. Der Makroglobulinnachweis (n=10) wurde in der Phywe-Ultra-

Tab.3: Klinische Diagnosen bei Paraproteinämie (n=85)

1. Plasmocytom (n=69; 43 ♂, 26 ♀)
 - A. medulläres Plasmocytom (n=67)
 - a) γG-Plasmocytom (n=38)
 - b) γA-Plasmocytom (n=29)
 - B. lokales Plasmocytom (n= 2)
2. Makroglobulinämie Waldenström (n=11; 6 ♂, 5 ♀)
3. Polyblastische Reticulose (n=4; 1 ♂, 3 ♀)
4. Subakute Leukose (n=1; 1 ♀)

zentrifuge bei 50.000 UpM durchgeführt (KOCH, 70).

Als eine Aussage über die Nierenfunktion liegen bei allen Patienten Rest-N- und/oder Kreatininbestimmungen im Serum vor, z.T. als Verlaufskontrolle über Jahre.

Die Elektrolyte im Serum (n=78), das Sediment (n=84) und Eiweiß (n=84) im Urin wurden ebenfalls meist mehrmals bestimmt. Das Ergebnis einer Urinkultur liegt in 49, der Hämatokritwert in 48 Fällen vor.

22 nicht ausgewählte Patienten - mit der Einschränkung, daß Patienten mit stark erhöhten Rest-N- oder Kreatininwerten nicht einbezogen sind - wurden mit Hilfe der Clearancemethode (Inulin- und PAH-Clearance) unter Fließgleichgewichtsbedingungen (konstante Plasmakonzentration der Testsubstanzen) untersucht. In 2 Fällen wies jedoch eine Kreatininerhöhung (2,6 und 2,8 mg/100 ml) schon vor der Clearanceuntersuchung auf eine Funktionsbeeinträchtigung der Nieren hin. In 4 weiteren lag das Kreatinin mit 1,6 bzw. 1,7 mg/100 ml in einem Bereich, der infolge der zu dem Untersuchungszeitpunkt verwendeten Pikrinsäurecharge noch nicht als sicher pathologisch angesehen werden kann. Bei 16 Patienten wurde außerdem ein Radioisotopen-Renogramm (i.v. Injektion von $10\mu\text{C J}^{131}$ -Hippuran und fortlaufende Aktivitätsmessung über beiden Nieren) und der J^{131} -Hippuran-Exkretionstest durchgeführt (109), bei 7 Patienten ein Phenolsulphophthaleintest (Phenolrot-Probe) und bei 14 Patienten ein Konzentrationsversuch.

Das Durchschnittsalter betrug bei der Clearanceuntersuchung 63 Jahre (48 - 77 Jahre), die Zeit seit Diagnosestellung 16 Monate (2 Wochen - 75 Monate), bei 10 Patienten lag sie unter

6 Monaten. 12 dieser Kranken sind seitdem verstorben, von ihnen wurden 10 obduziert ⁺. Eine perkutane Nierenbiopsie mit der Franklin-Vim-Silverman-Nadel wurde in 4 Fällen durchgeführt. Insgesamt sind 58 Patienten verstorben. Das Ergebnis einer histologischen Nierenuntersuchung liegt in 47 Fällen vor (44 Sektionen, 4 Biopsien, dabei 1 Fall mit Biopsie und Sektion).

Außerhalb der Gruppe mit Clearanceuntersuchungen wurde ein Renogramm in 2, eine Phenolrot-Probe in 3 und ein Konzentrationsversuch in 4 Fällen ausgeführt.

Bei Untersuchungen ohne Nennung der Methodik wurde nach den im Taschenbuch der medizinisch-klinischen Diagnostik (99) gemachten Angaben vorgegangen.

⁺Pathologisches Institut der Freien Universität Berlin,
Direktor: Professor Dr.med. W. Maßhoff

II. E r g e b n i s s e

1. K l i n i s c h e B e f u n d e

Bei den folgenden Ergebnissen wird bei übereinstimmenden Befunden eine Unterteilung nach Krankheiten bzw. Krankheitsuntergruppen nicht durchgeführt.

Rest-N und Kreatinin

Bei der Angabe der Rest-N- und Kreatininwerte im Serum muß nach dem Zeitpunkt der Untersuchungen unterteilt werden in:

1. Bestimmungen, die im Frühstadium, d.h. bei oder wenige Tage nach Diagnosestellung durchgeführt wurden (Tab. 4 und 5). In dieser Gruppe befinden sich nur Patienten, die 6 Monate nach Diagnosestellung noch gelebt haben, da eine Unterteilung in Früh- und Spätstadium bei kürzerer Krankheitsdauer wenig sinnvoll erscheint. "Frühstadium" kann natürlich nicht mit Beginn der Erkrankung gleichgesetzt werden. Infolgedessen liegt in den späteren Aussagen, die sich auf das Frühstadium beziehen, eine Fehlermöglichkeit.

Bei 6 Patienten bestand bereits bei Verifizierung eines Plasmyctoms eine Niereninsuffizienz, die den weiteren Krankheitsverlauf entscheidend mitbestimmte. Die Überlebenszeit war bei 5 dieser Kranken kürzer als 2 Monate.

2. Bestimmungen, die final (in den letzten 2 Wochen, aber mindestens 2 Tage ante finem) gemacht wurden (Tab. 6 und 7). Zum Vergleich mit Angaben anderer Autoren werden von allen Patienten die maximalen Rest-N- und Kreatinin-Werte angegeben, die während des Krankheitsverlaufes festgestellt wurden (Tab. 8, 9, 10).

Tab.4: Rest-N im Frühstadium

Rest-N (mg/100ml)	20-40	41-60	61-80	81-100	101-120	> 120
Plasmocytome n=52	33	13	3	2	-	1
übrige Para- proteinämien n=14	10	3	-	-	1	-
zusammen n=66 (100%)	43 (65%)	16 (24%)	3 (5%)	2 (3%)	1 (1,5%)	1 (1,5%)

Tab.5: Kreatinin im Frühstadium

Kreatinin (mg/100ml)	0,7-1,5	1,6-2,0	2,1-4,0	> 10,0
Plasmocytome n=30	18	4	7	1
übrige Para- proteinämien n= 7	5	1	1	-
zusammen n=37 (100%)	23 (62%)	5 (13,5%)	8 (22%)	1 (2,5%)

Tab.6: Rest-N im Finalstadium

Rest-N (mg/100ml)	20-40	41-60	61-80	81-100	101-120	> 120
Plasmocytome n=33	8	5	3	5	3	9
übrige Para- proteinämien n= 6	-	-	3	-	-	3
zusammen n=39 (100%)	8 (20%)	5 (13%)	6 (15,5%)	5 (13%)	3 (7,5%)	12 (31%)

Tab.7: Kreatinin im Finalstadium

Kreatinin (mg/100ml)	0,7-1,5	1,6-2,0	2,1-4,0	> 10,0
Plasmocytome n= 8	3	2	1	2
übrige Para- proteinämien n= 5	1	-	1	3
zusammen n=13 (100%)	4 (31%)	2 (15,5%)	2 (15%)	5 (38,5%)

Tab.8: Maximale Rest-N-Werte

Rest-N (mg/100ml)	20-40	41-60	61-80	81-100	101-120	> 120
Plasmocytome n=68	33	14	4	5	2	10
übrige Para- proteinämien n=16	8	3	2	-	-	3
zusammen n=84 (100%)	41 (49%)	17 (20%)	6 (7%)	5 (6%)	2 (2,5%)	13 (15,5%)

Tab.9: Maximale Kreatinin-Werte

Kreatinin (mg/100ml)	0,7-1,5	1,6-2,0	2,1-4,0	4,1-6,0	> 10,0
Plasmocytome n=31	17	5	6	1	2
übrige Para- proteinämien n=10	5	1	1	-	3
zusammen n=41 (100%)	22 (54%)	6 (14,5%)	7 (17%)	1 (2,5%)	5 (12%)

Tab.10: Maximale Rest-N- oder Kreatinin-Werte

Rest-N Kreatinin (mg/100ml)	20-40 0,7-1,5	41-60 1,6-2,0	61-80 2,1-4,0	81-100 4,1-6,0	101-120 6,1-10,0	> 120 > 10,0
Plasmocytome n=69	27	16	8	6	2	10
übrige Para- proteinämien n=16	7	3	3	-	-	3
zusammen n=85 (100%)	34 (40%)	19 (22,5%)	11 (13%)	6 (7%)	2 (2%)	13 (15,5%)

Im Frühstadium der Erkrankung bzw. bei Diagnosestellung bestand bei mehr als einem Drittel der Patienten mit einer paraproteinämischen Erkrankung eine Retention harnpflichtiger Substanzen, die allerdings nur in 2 Fällen ein sehr starkes Ausmaß (Rest-N > 100 mg/100 ml, Kreatinin > 10 mg/100 ml) erreichte. Im Finalstadium sind die harnpflichtigen Substanzen in mehr als zwei Drittel der Fälle erhöht; in 38,5 % liegen die Rest-N-Werte über 100 mg/100 ml bzw. die Kreatinin-Werte über 10 mg/100 ml. Bezüglich der Häufigkeit und Stärke der Nierenfunktionseinschränkung scheint zwischen Plasmocytomen einerseits und den übrigen Paraproteinämien andererseits sowohl im Früh- als auch im Finalstadium kein deutlicher Unterschied zu bestehen. Rest-N- bzw. Kreatinin-Werte steigen in den meisten Fällen erst in den letzten Wochen der Erkrankung an. Bis dahin bleiben die Werte z.T. über mehrere Jahre ziemlich konstant.

Elektrolyte im Serum (Tab. 11)

Das Serumkalium lag bei 61 von 75 Patienten im Normbereich (3,8 - 5,4 mval/l), in je 6 Fällen war es wenige Wochen ante finem vermindert bzw. erhöht. In 2 weiteren Fällen trat erst eine Hypo-, später eine Hyperkaliämie auf (2,4 bzw. 2,9 mval/l, dann 6,3 bzw. 6,1 mval/l).

Eine Acidose (Standardbicarbonat unter 18 mval/l) bestand in 11 von 51 Fällen.

Das Serumcalcium (Normbereich 4,1 - 5,8 mval/l) war bei 14 von 65 Plasmocytomkranken zu irgendeinem Zeitpunkt der Erkrankung bei mindestens zwei Bestimmungen erhöht (bis 8,5 mval/l) und in einem Fall mit 4,0 mval/l erniedrigt. Bei den übrigen Paraproteinämien war es entsprechend der geringeren Skelett-

Tab.11: Kalium, Standardbicarbonat und Calcium im Serum

Elektrolyte	Normbereich	erhöht	erniedrigt
Kalium n=75	61 (81%)	8 ⁺ (11%)	8 ⁺ (11%)
St.Bicar- bonat n=51	40 (78%)	-	11 (22%)
Calcium**n=65	50 (77%)	14 (21,5%)	1 (1,5%)

+ Bei 2 dieser Patienten außerdem erniedrigt bzw. erhöht, daher doppelt aufgeführt.

** Nur Patienten mit Plasmocytom.

entkalkung in keinem von 13 Fällen erhöht und bei 3 Patienten erniedrigt.

Die Natrium- und Chloridwerte im Serum zeigten keine stärkeren Abweichungen vom Normbereich (133 - 146 mval/l bzw. 100 - 107 mval/l). Der Hämatokritwert (n= 48) war bei 42 Patienten erniedrigt (Tab. 12) (Normbereich ♂ 42-50 Vol.%, ♀ 38-46 Vol.%).

Gesamteiweiß im Serum

Die Gesamteiweißwerte im Serum zeigten bei yA- und yG-Plasmocytomen sowie den übrigen Erkrankungen mit Paraproteinämie beträchtliche Unterschiede und werden deshalb getrennt angegeben (Tab. 13, 14, 15). Es wird ebenfalls unterteilt in Werte, die die durchschnittliche Höhe des Gesamteiweißes angeben (Tab. 13) und in Extremwerte (Tab. 14 und 15). Der höchste Eiweißwert betrug 16,7 g/100 ml, der niedrigste 4,5 g/100 ml.

Während der cytostatischen Therapie sank das Gesamteiweiß in den meisten Fällen auf normale bis erniedrigte Werte, stieg allerdings in einigen Fällen final wieder bei reduzierter oder abgesetzter Cytostaticagabe beträchtlich an. Die 2 erniedrigten Werte (6,0 g/100 ml) in Tab. 14 stellen Finalbestimmungen nach 3 bzw. 4 monatiger cytostatischer Therapie dar.

Das Gesamteiweiß ist bei yA-Plasmocytom seltener und nicht so stark erhöht wie bei den yG-Plasmocytomen.

Urinbefunde (Tab. 16)

Die Urinuntersuchungen (n=69) auf Eiweiß (für jeden Wert liegen mindestens zwei Bestimmungen vor) ergaben bei 52 Plasmocytom-kranken eine Proteinurie, die bei 34 Fällen über 1 g % lag. Bei 11 Patienten mit Makroglobulinämie Waldenström wurde eine Eiweißausscheidung bei 8 Kranken gefunden und demnach ebenso häufig.

Tab.12: Hämatokritwert

Normbereich	Norm- 31 Vol%	30 - 21 Vol%	20 - 11 Vol%
6 (13%)	12 (25%)	25 (52%)	5 (10%)

Tab.13: Gesamteiweiß im Serum (Durchschnittswerte)

Gesamteiweiß g/100ml	< 6,5	6,5-8,0	8,1-9,0	9,1-10,0	> 10,0
yA-Plasmocytome n=29	-	16 (55%)	11 (38%)	1 (3,5%)	1 (3,5%)
yG-Plasmocytome n=38	-	13 (34,5%)	13 (34,5%)	5 (13%)	7 (18%)
alle Plasmocyt. n=69	-	31 (45%)	24 (35%)	6 (9%)	8 (11%)
übrige Para-proteinämien n=16	2 (13%)	10 (62%)	2 (13%)	1 (6%)	1 (6%)

Tab.14: Gesamteiweiß im Serum (Maximalwerte)

Gesamteiweiß g/100ml	< 6,5	6,5-8,0	8,1-9,0	9,1-10,0	> 10,0
yA-Plasmocytome n=29	-	9 (31%)	13 (45%)	4 (14%)	3 (10%)
yG-Plasmocytome n=38	-	4 (11%)	10 (26%)	7 (18%)	17 (45%)
alle Plasmocyt. n=69	-	15 (22%)	23 (33%)	11 (16%)	20 (29%)
übrige Para-proteinämien n=16	2 (13%)	5 (31%)	4 (25%)	2 (13%)	3 (18%)

Tab.15: Gesamteiweiß im Serum (Minimalwerte)

Gesamteiweiß g/100ml	< 6,5	6,5-8,0	8,1-9,0	9,1-10,0	> 10,0
yA-Plasmocytome n=29	6 (21%)	12 (41%)	9 (31%)	1 (3,5%)	1 (3,5%)
yG-Plasmocytome n=38	5 (13%)	17 (45%)	5 (13%)	6 (16%)	5 (13%)
alle Plasmocyt. n=69	12 (17%)	30 (44%)	14 (20%)	7 (10%)	6 (9%)
übrige Para-proteinämien n=16	8 (50%)	5 (31%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)

Tab.16: Eiweißausscheidung im Urin

Proteinurie g‰	Ø	0,5-1,5	1,6-3,0	3,1-6,0	6,1-12,0	> 12,0
n=84 (100%)	19 (23%)	38 (45%)	10 (12%)	13 (15,5%)	3 (3,5%)	1 (1%)

Tab.17: Urinuntersuchung auf Bence-Jones-Protein

Bence-Jones-Protein	Ø	+
Plasmocytome n=64	41	23
übrige Para-proteinämien n=11	9	2

fig wie beim Myelom. Das Ausmaß der Proteinurie ist aber geringer als beim Myelom. Nur bei einem Fall mit Makroglobulinämie waldenström lag sie über 1 g % (1,4 g %). Eine Bence-Jones-Proteinurie wurde bei Plasmocytomkranken in 23 von 64 Fällen, bei den übrigen Paraproteinämien dagegen nur in 2 von 11 Fällen gefunden (Tab. 17).

Bakteriologisch wurde der Urin bei 49 Patienten untersucht. In 26 Fällen zeigte sich Bakterienwachstum (E. coli in 16, Enterokokken in 6 und Staphylokokken in 4 Fällen).

Im Urinsediment (n=84) wurden in 57 Fällen Leukocyten, in 17 Erythrocyten und in 12 granulierte Zylinder festgestellt.

Der Blutdruck (n=85) war bei 16 Patienten systolisch zwischen 140-160 mmHg, bei 3 weiteren zwischen 160-180 mmHg und diastolisch nur in 1 Fall auf 100 mmHg erhöht.

2. K l i n i s c h e B e f u n d e b e i z u s ä t z l i - c h e r C l e a r a n c e u n t e r s u c h u n g

Bei 22 Patienten (18 Plasmocytome, 2 Makroglobulinämien Waldenström, 1 polyblastische Reticulose, 1 subakute Leukose) wurden das Glomerulumfiltrat und der effektive Plasmafluß gemessen (Tab. 18, Abb. 1).

Die Zeit von Diagnosestellung bis zur Clearanceuntersuchung betrug bei mehr als der Hälfte der Patienten weniger als ein Jahr, bei 8 sogar weniger als 3 Monate; am längsten war sie mit 75 Monaten bei einem Patienten mit Makroglobulinämie Waldenström.

Auch unter Berücksichtigung der altersphysiologischen Depression (DAVIES et al., 33) zeigte sich bei mehr als der Hälfte

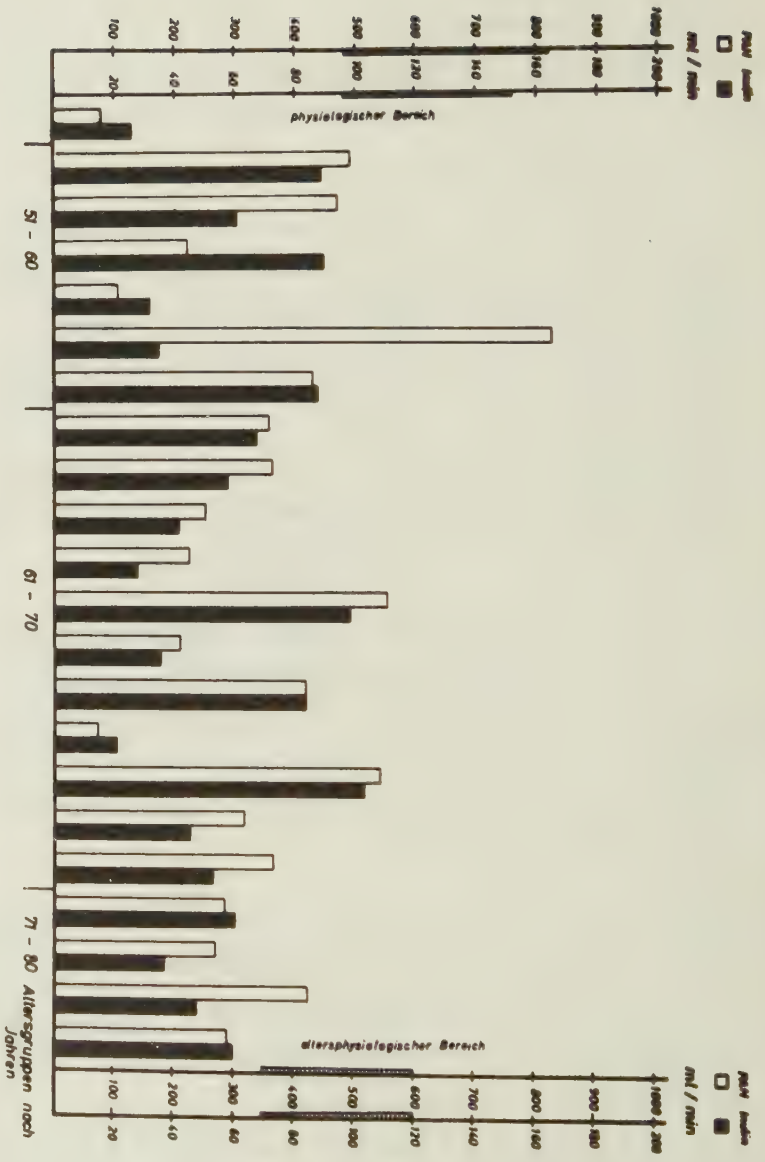


Abb. 1 Glomerulär- und renale Plasmodurchströmung bei paraproteinemischen Erkrankungen (bezogen auf eine Körperoberfläche von $1,73 \text{ m}^2$)

Tab.18: Befunde von 22 Patienten mit Paraproteinämie zum Zeitpunkt der Clearance - Untersuchung

Nr., Alter, ♀	Diagnose	Krankdau- er i. Mon.	Gesamt- Eiweiß (g%)	Elektrophorese					RR (mmHg)	Hämokrit	Hb (g%)	Calcium (mmol/l)	Clearance			Radioreno- gramm (Hipo- puran aus- scheid. n. 15')	Phenol- toleranz	Konzentra- tions- versuch	Krea- tinin im Serum	Rest-N	Eiweiß (g%) im Urin	Sedi- ment	Histologischer Nierenbefund	
				Alb.	α_1	α_2	β	γ					PAH	Inu- lin	FF %									
1.I.F., 57J.♀	yG - Pl.	1/2	7,1	51	3	7	12	27	150/80	45	14,9	4,5	223	90	40,4	N	-	1028	1,3	N	-	3	1;2	Normale Strukturen (P)
2.L.J., 69J.♀	yG - Pl.	1 1/2	8,6	33	3	5	8	51	160/80	53	10,8	4,5	321	46	14,2	33n.22'	33	-	0,7	37	0	2	0	
3.M.K., 55J.♀	yG - Pl.	3	8,0	44	3	8	10	35	130/80	-	10,4	4,6	474	61	12,9	49	-	1028	-	N	+	0,8	0	Mittl. pN. (17 Mon. später)
57J.		18	8,9	38	5	10	9	38	120/80	35	9,1	5,0	487	75	15,0	53	-	-	1,0	38	+	1	1	
4.O.M., 61J.♂	yG - Pl.	1	8,9	37	3	6	7	47	140/80	35	13,9	4,6	228	28	12,4	55	-	1029	1,1	39	0	0	0	Ikterische N. (26 Mon. sp.)
5.F.P., 61J.♂	yG - Pl.	12	7,8	38	3	5	9	45	160/90	31	11,0	5,4	256	44	17,0	25n.21'	16	-	1,2	N	+	4	0	
6.K.S., 67J.♂	yG - Pl.	6	9,5	35	3	6	9	47	130/90	23	9,4	4,2	547	104	18,9	-	-	1025	0,8	N	0	0	0	
7.P.S., 72J.♂	yG - Pl.	48	6,2	57	4	9	14	16	120/80	30	10,8	4,7	272	37	13,6	29	-	1021	1,7	N	0	0,5	2	Mittl. pN. (6 Mon. später)
8.M.S., 59J.♂	yG - Pl.	24	8,3	42	4	6	9	39	140/90	30	10,8	4,7	433	88	20,2	N	-	1024	1,7	N	0	0	0	Geringe Art.sklerose (P)
9.E.T., 59J.♀	yG - Pl.	17	9,5	26	3	7	9	55	150/90	-	9,9	4,4	834	35	4,2	-	-	-	-	38	+	1	3	Geringe pN. (9 Mon. später)
10.A.D., 70J.♂	yA - Pl.	46	8,8	43	3	6	46	2	160/90	25	9,2	4,9	368	54	14,7	33	-	1030	-	N	0	0,5	0	Mittl. pN. (2 Mon. später)
11.B.F., 64J.♂	yA - Pl.	1	7,5	51	6	5	32	6	140/90	-	11,4	5,1	422	84	19,9	58n.22'	19	1026	1,3	44	0	0,5	2	Geringe pN. (P)
12.F.G., 63J.♀	yA - Pl.	1	6,8	43	6	8	30	13	150/90	18	10,4	4,6	556	99	17,8	39n.17'	-	1028	0,7	N	0	0	0	
13.E.G., 48J.♀	yA - Pl.	0	6,8	57	5	11	14	14	135/90	25	9,7	6,0	80	26	32,5	-	3	1020	2,6	38	0	2,5	1	Schwere pN. (P) Höchstgrad. pN. (8 Mon. sp.)
14.H.H., 61J.♀	yA - Pl.	18	6,3	64	4	4	22	6	130/80	38	11,5	4,9	365	58	15,9	41	-	1031	1,2	N	0	0	0	
15.W.J., 61J.♂	yA - Pl.	11	7,3	50	3	5	33	6	150/80	39	11,5	4,7	360	68	18,9	60	-	1026	1,0	N	0	0	0	Geringe pN. (4 Mon. später)
16.W.K., 51J.♂	yA - Pl.	5	8,3	42	3	6	43	6	120/80	34	11,9	4,8	492	89	17,9	47	24	1021	1,6	42	0	0	2	
17.T.S., 74J.♂	yA - Pl.	1/2	7,5	47	5	5	39	4	120/60	32	12,3	5,3	425	48	11,2	N	-	1024	0,6	N	+	0,5	0	
18.G.D., 72J.♀	lok.Pl.	30	7,8	46	4	12	19	19	150/80	38	10,8	4,9	286	61	21,3	41n.20'	-	-	1,6	N	-	0	0	
19.A.G., 77J.♀	M.Wald.	29	8,5	32	3	6	51	8	170/90	35	10,1	4,7	293	60	20,5	-	-	-	-	40	0	0	3	
20.F.M., 57J.♂	M.Wald.	75	7,0	29	7	10	35	20	120/80	23	10,1	4,5	107	32	29,6	-	-	-	1,1	47	0	1	3	Chron. inter. Nephritis (7M.sp)
21.M.F., 65J.♀	p.Retic.	21	6,2	68	4	10	12	6	130/80	-	11,5	4,5	74	21	27,7	-	4	-	2,8	47	0	3	1	Mittl. pN. (10 Mon. später)
22.H.S., 63J.♀	Leukose	5	5,9	18	2	8	14	58	130/70	28	12,2	-	212	36	17,2	-	16	-	1,1	N	0	10	3	Mittl. pN. (1 Mon. später)

Zeichenerklärung:

+ verstorben

Sediment 1 granulierte Zylinder
2 Erythrocyten
3 Leukocyten
0 ohne krankhaften Befund

N Normal

(P) Punktion

pN. paraproteinämische Nephrose

der Untersuchten eine z.T. erhebliche Einschränkung sowohl der Filtration als auch der Plasmadurchströmung (Tab. 19 und 20). Diese Verminderung fand sich auch bei Patienten mit Makroglobulinämie Waldenström, polyblastischer Reticulose und subakuter Leukose. Die Filtrationsfraktion (FF), d.h. der Quotient aus C_{Inulin} und C_{PAH} , war unter Berücksichtigung der mit zunehmendem Alter auftretenden Erhöhung bei etwa der Hälfte der Fälle erniedrigt. Insgesamt lag sie in 12 Fällen unter 18 % und in 8 unter 16 %. Bei 4 Patienten war die FF über 23 % erhöht. Die C_{PAH} lag bei diesen 4 Patienten unter 230 ml/min, bei 3 sogar unter 110 ml/min.

In 2 Fällen - ein bis dahin unbekannter und unbehandelter Patient und ein weiterer im Spätstadium - bestand zur Zeit der Clearanceuntersuchung eine Erhöhung des Serumkreatinins (2,6 und 2,8 mg/100 ml). Im weiteren Krankheitsverlauf trat insgesamt in 13 Fällen eine Erhöhung harnpflichtiger Substanzen auf, davon bei 3 Kranken eine Urämie (Kreatinin über 10 mg/100 ml). 10 dieser Patienten zeigten bereits in der Clearanceuntersuchung eine Funktionseinschränkung der Nieren.

Der Volhard'sche Konzentrationsversuch (N=13) zeigte in 6 Fällen eine Einschränkung (spez.Gew. unter 1025). Die Phenolrot-Probe (normale Ausscheidung nach 15 min. $40\% \pm 4\%$) war in den 7 untersuchten Fällen vermindert, davon in 2 hochgradig (3 und 4 % Farbstoffausscheidung nach 15 Min). Der J^{131} -Hippuran-Exkretionstest (Normalbereich 40 - 60 % Hippuran-Ausscheidung nach 15 Min) fiel in 6 von 16 Fällen pathologisch aus. Die Sekretionseinschränkung war aber nur leicht bis mittelschwer (niedrigster Wert 25 % Hippuran-Ausscheidung nach 22 min).

Tab.19: Glomerulumfiltrat

C_{Inulin} (ml/min)	21 - 40	41 - 60	61 - 80	>80
n=22	7	5	4	6

Tab.20: Renale Plasmadurchströmung

C_{PAH} (ml/min)	<120	121-240	241-360	361-480	>480
n=22	3	3	6	5	5

Im Urin wurde in 13 Fällen Eiweiß nachgewiesen. Nur bei einem Kranken betrug die Ausscheidung mehr als 4 g%o (10 g%o). Eine Bence-Jones-Proteinurie wurde bei 4 Patienten gefunden. Im Urinsediment wurden je 4 mal Leukocyten, Erythrocyten und granulierten Zylinder festgestellt.

Der Blutdruck war systolisch in 9 Fällen auf 150-170 mmHg erhöht, diastolisch betrug kein Wert über 90 mmHg.

Der Hämatokritwert (n=19) lag in 3 Fällen im Normbereich. Bei 15 Patienten war er erniedrigt, davon bei 8 unter 30 Vol%. Der niedrigste Wert betrug 18 Vol%. In einem Fall war er bei der Clearanceuntersuchung auf 53 Vol% erhöht, vorher und später aber erniedrigt.

Der Hämoglobingehalt (n=22) lag nur in einem Fall über 14 g/100 ml, in 4 Fällen zwischen 12 und 14 g/100 ml, in 12 zwischen 10 und 12 g/100 ml und in 5 unter 10 g/100 ml. Der niedrigste Wert betrug 9,1 g/100 ml.

Die Calciumbestimmungen im Serum (n=21) ergaben lediglich bei einem Patienten eine Erhöhung auf 6,0 mval/l. Das Serumkalium (n=21) lag in 3 Fällen über 5,4 mval/l und in 3 weiteren unter 3,8 mval/l. Eine Acidose mit Standardbicarbonatwerten unter 18 mval/l bestand in 3 von 17 Fällen.

Das Gesamteiweiß im Serum lag bei 9 Patienten im Normbereich; bei 7 war es zwischen 8,1 und 9,0 g/100 ml und bei 2 zwischen 9,1 und 10,0 g/100 ml erhöht. In 4 Fällen war es erniedrigt. Die Erhöhung war bei γ G-Plasmocytomen häufiger (in 6 von 9 Fällen) und stärker als bei γ A-Plasmocytomen (in 2 von 8 Fällen).

Im Vergleich dieser klinisch eingehender untersuchten Gruppe von 22 mit den übrigen 63 Patienten läßt sich feststellen, daß

die erhobenen Befunde - natürlich mit Ausnahme der Kreatinin- und Rest-N-Werte - annähernd übereinstimmen.

3. Morphologische Befunde

Zusammenfassung von 44 Sektions- und 4 Biopsieberichten.

Makroskopisch waren die Nieren häufig groß und blaß, doch kann dieser Befund keineswegs als charakteristisch angesehen werden.

Bei der feingeweblichen Untersuchung erschienen die G l o - m e r u l a überwiegend vergrößert. Die Basalmembranen wurden als verbreitert beschrieben. Diese Veränderungen kamen nicht nur diffus vor, sondern auch als isolierter Befall einzelner Schlingen mit variabler Lokalisation im Glomerulum. Die Lumina der Kapillaren waren größtenteils eng; doch trat gelegentlich auch Hyperämie der glomerulären Gefäße auf.

Im fortgeschrittenen Stadium bestanden flächenhafte, seltener nur fadenförmige Synechien zwischen Kapillarschlingen und Bowman'scher Kapsel. Die Ausprägung war unterschiedlich stark und reichte bis zur völligen Verödung des Kapselraumes mit Sklerosierung der Schlingen. Die Bowman'schen Kapseln wiesen in vielen Fällen eine deutliche Verbreiterung auf.

Die T u b u l i waren meist mittel- bis hochgradig dilatiert. Vorwiegend in den distalen Abschnitten und Sammelrohren fanden sich teils homogene, teils konzentrisch oder lamellenförmig geschichtete Eiweißzylinder, die das Lumen oft obturierten. Für eine Entstehung intra vitam sprachen die mehrkernigen Riesenzellen mit Resorptionszeichen an den Zylindern und die Abflachungen des Tubulusepithels.

Paraproteinkristalle im Lumen oder Gewebe wurden nicht gefun-

den. In einigen Fällen trat eine hyalintropfige Eiweißspeicherung in den Hauptstückepithelien auf. Kalkablagerungen wurden bei 10 Fällen (9 Plasmocytome, 1 Waldenström-Syndrom) in den Epithelzellen beobachtet.

Bei den Reticulosen und beim Morbus Waldenström waren die Veränderungen - von graduellen Unterschieden abgesehen - prinzipiell dieselben wie beim Plasmocytom. Aber insbesondere die Tubuli waren bei ersteren nicht so stark betroffen.

Das I n t e r s t i t i u m war in den meisten Fällen verbreitert. Rundzellige Infiltrate traten in Mark und Rinde auf. Bei den Fällen mit Morbus Waldenström wurden lympho-plasmazelluläre Infiltrate beschrieben. Die Arterien und Arteriolen zeigten in 3 Fällen mäßige sklerotische Veränderungen. In je 2 Fällen trat eine Pyelonephritis und eine chronische interstitielle Nephritis auf.

Die in 44 Fällen gestellte Diagnose einer paraproteinämischen Nephrose zeigte 17 mal eine nur geringgradige Ausprägung; in 9 Fällen waren die Veränderungen hochgradig. Außer den schon genannten zusätzlichen pathologischen Befunden traten in je einem Fall eine ikterische Nephrose und eine einseitige Hydronephrose auf. Bei zwei Autopsien wurden histologisch normale Nierenbefunde erhoben.

4. K a s u i s t i k

Mit den Fallbeschreibungen von Patienten mit Paraproteinämie sollen die Möglichkeiten der klinischen Erscheinungsformen von paraproteinämischen Nierenfunktionsstörungen umrissen werden: 1. chronische Niereninsuffizienz mit klinischem und

morphologischem Äquivalent; 2. akute Verschlechterung einer seit einem Monat aufgetretenen Niereninsuffizienz. Bei beiden Fällen wurde die Diagnose eines Plasmocytoms erst nach Auftreten der Nierenfunktionseinschränkung gestellt. 3. Latenter, lange bestehender Nierenschaden, der nur mit Hilfe der PAH- und Inulin-Clearance verifiziert werden konnte und der in der terminalen Krankheitsphase in eine Niereninsuffizienz überging.

Das Zusammentreffen einer nicht erheblich eingeschränkten Nierenfunktion, d.h. normale Rest-N- bzw. Kreatininwerte im Serum mit dem pathologisch-anatomischen Substrat einer paraproteinämischen Nephrose verschiedenen Ausmaßes verdient an dieser Stelle keiner besonderen Beschreibung, obwohl natürlich diese Fälle immer wieder vorkommen.

Ad 1. E.G., ♀, 48 J., Kr.bl.Nr. 10512/63, 28.10.63 Einweisung wegen Kopfschmerzen, Oberbauchbeschwerden, Übelkeit und Aufstoßen. Blutdruck 135/90 mm Hg, Blutsenkungsreaktion 68/92 mm n.W., Anämie von 9,3 g/100 ml Hämoglobin bei 3,6 Mill. Erythrocyten, Gesamteiweiß 6,8 g/100 ml, Papierelektrophorese der Serumeiweißkörper: Albumine 56,5; α_1 - 5; α_2 - 11,5; β - 10; γ -Glob. 17 rel. %.

Kalium im Serum 4,0 mval/l und Calcium im Serum 5,0 mval/l, Kreatinin 2,6 mg/100 ml, Rest-N 38 mg/100 ml, Konzentrationsversuch bis maximal 1020 spezifisches Gewicht, Proteinurie bis 1 g% nach Esbach; keine Bence-Jones-Proteinurie. Der Augenhintergrund zeigte keine renal bedingten Veränderungen. Keine Oedeme. PAH-Clearance 80 ml/min, Inulin-Clearance 26 ml/min. Filtrationsfraktion 32,5 %. Die Niereninsuffizienzzeichen nahmen im Laufe der folgenden 14 Monate kontinuierlich zu: Kreatinin 15,6 mg/100 ml, Rest-N 125 mg/100 ml; Serumkaliumanstieg bis 6,4 mval/l, Calcium bis 7,2 mval/l. Hämatokritwert 25 %. Die tägliche Urinausscheidung betrug um 500 ml. Phenolrot-Probe mit 3 % Ausscheidung nach 15 min

stark erniedrigt; Kongorotprobe 54 % Farbstoffschwund nach 1 Stunde. Proteinurie zwischen 1 und 4 g%; im Urinsediment einzelne Leukocyten, granulierte Zylinder und Plattenepithelien; Urinkultur ohne Wachstum. In der Agar- und Immunoelektrophorese hochgradiger Verdacht auf γ A-Paraproteine.

Die percutan durchgeführte Nierenbiopsie (E 6903/63; Abb. 2) ergab histologisch eine schwere Glomerulonephrose mit z.T. stark PAS-positiven Eiweißzylindern in den distalen Tubuli, umgeben von mehrkernigen Riesenzellen; proximale Tubuli weit; geringe Verbreiterung und Sklerosierung des Interstitiums mit herdförmig gemischtzelliger Infiltration.

Die Therapie beschränkte sich auf Bluttransfusionen und Elektrolytinfusionen. Die Kaliumkonzentration im Serum normalisierte sich. Die tägliche Urinausscheidung stieg auf 1000 ml. Der Rest-N-Anstieg blieb bei Werten um 125 mg/100 ml. Im Juni 1964 entwickelte sich eine Furunkulose mit septischen Temperaturen. Am 28.6.64 verstarb die Patientin unter den Zeichen des Herzkreislaufversagens.

Die Sektion (S.N. 569/64; Abb. 3) bestätigte die Plasmocytomdiagnose. Die Nierenhistologie zeigte das Bild einer höchstgradigen Nephrose mit Zunahme der intratubulären Eiweißzylinder. Fast alle Tubuli waren hochgradig dilatiert. Die Basalmembranen und das Mesangium der Glomerula waren verbreitert. Das Interstitium war verbreitert und sklerosiert und zeigte PAS-positive Substanzen, die einer Amyloidablagerung ähnelten.

Ad 2. M.K., ♂, 57 J., Kr.bl.Nr. 11114/63, 13.11.63 Verlegung aus einer anderen Klinik. Dort wurde der Patient wegen einer vor 4 Wochen akut aufgetretenen Niereninsuffizienz mit Rest-N-Werten bis 113 mg/100 ml behandelt. In den letzten beiden Tagen Anstieg auf 200 mg/100 ml. Polyurie von 2000 ml/die; Konzentrationsversuch bis maximal 1010 spezifisches Gewicht. Das retrograde Pyelogramm war unauffällig. Die Nieren waren röntgenologisch relativ klein. Anamnestisch wurden eine Nierenkolik links 1957, rechts 1961 und 1963 angegeben.

Blutdruck 150/90 mm Hg, Blutsenkungsreaktion 142/158 mm n.W. Elektrolyte im Serum bei Aufnahme: Natrium 137 mval/l, Kalium 7,1 mval/l, Calcium 4,8 mval/l, Chlorid 100 mval/l, Standardbicarbonat 14,7 mval/l. Gesamteiweiß 8,3 g/100 ml mit Anstieg

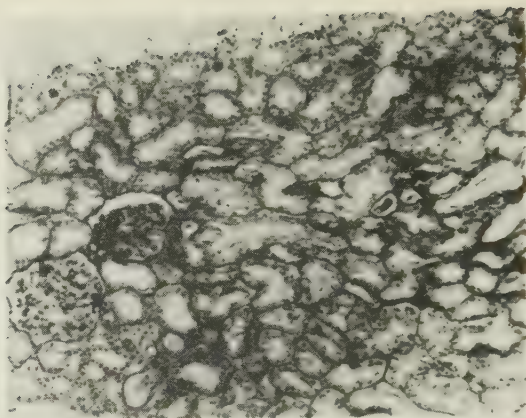


Abb.2: Punktionszylinder aus der Mark - Rindengrenze. Weite Tubuli. Proximal nur wenig Eiweißausgüsse. Paraffin, PAS, Photogramm Vergrößerung 1:120.

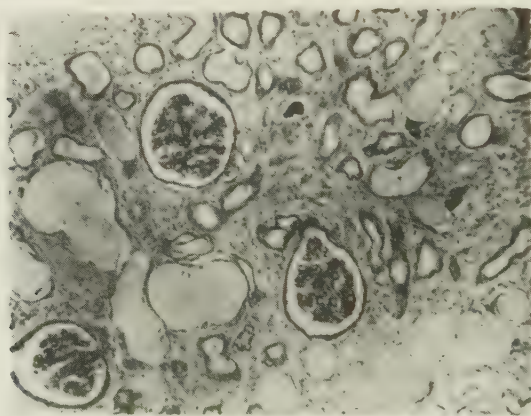


Abb.3: Autopsischer Befund 8 Monate später. Hochgradige Dilatation der Tubuli mit abgeflachten Epithelien und Eiweißausgüssen und -zylindern. Verbreitertes sklerosiertes Interstitium. Paraffin, PAS, Photogramm Vergrößerung 1:120.

auf 9,3 g/100 ml; Albumine 40; a_1 - 3; a_2 - 12; β - 10 und γ -Globuline 35 rel. %. In der Immunelektrophorese zeigten sich Paraproteine in der γ -Globulinfraktion.

Die Urinmenge betrug hier maximal 520 ml/die, das spezifische Gewicht war spontan höchstens 1017. Es bestand eine Proteinurie von 1-3,8 g/100. Im Urinsediment fanden sich viele Erythrocyten. In der Kultur waren Enterokokken als Ausdruck einer sekundären pyelonephritischen Infektion nachweisbar.

Der Patient mußte zweimal dialysiert werden (extrakorporale Hämodialyse), da er bei einem Rest-N von 208 mg/100 ml und Serumkreatinin von 35,5 mg/100 ml in ein urämisches Koma kam. (Abb. 6). Am 5.12.63 verstarb er im Coma urämicum.

Bei der Sektion (S.N. 1073/63; Abb. 4) wurde die klinische Diagnose eines Plasmocytoms bestätigt. Im linken Nierenbecken fand sich ein zitronenkerngroßes Konkrement. Histologisch lag eine schwere paraproteinämische Glomerulonephrose vor mit mäßig verquollenen und z.T. sklerosierten Glomerulumschlingen, auffallend weiten Tubuli aller Abschnitte mit flachen Epithelien und im Lumen befindlichen zahlreichen vorwiegend homogenen und die Lumina vieler Mittelstücke obturierenden Zylindern mit Riesenzellen am Rande. Daneben bestand eine erhebliche interstitielle Nephritis mit rundzelligen Infiltraten von wechselnd starker Ausprägung.

Ad 3. F.M., ♂, 51 J., Kr.bl.Nr. 3730/59, 14.7.59 Aufnahme mit generalisierten Lymphknotenschwellungen und einer deutliche n Leber- und Milzvergrößerung.

Blutdruck 130/90 mm Hg, Blutsenkungsreaktion 148/150 mm n.W. Anämie von 10,7 g/100 ml Hämoglobin bei 3,4 Mill Erythrocyten. Leukocytose von 15800 mit 56 % Lymphocyten. Das Sternalmarkpunktat zeigte eine erhebliche retikuläre Hyperplasie. Die histologische Untersuchung eines excidierten Inguinallymphknotens ergab eine starke lymphoidzellige und plasmocelluläre Wucherung.

Rest-N und Elektrolyte im Serum lagen im Normbereich. Gesamteiweiß 10,2 g/100 ml; Albumine 24; a_1 - 2; a_2 - 4; β - 28; γ -Globuline 42 rel. %. Es bestand eine Proteinurie von 1 g/100.

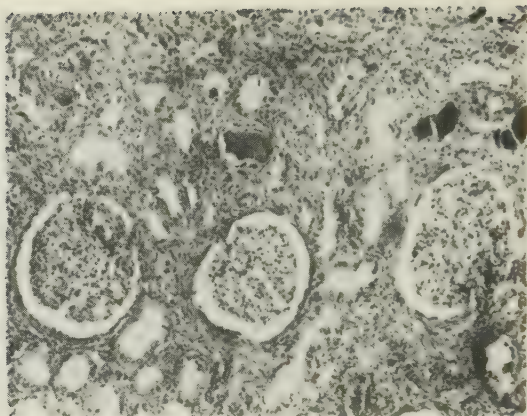


Abb.4: Ausschnitt aus der Rinde. Verquollene Glomerulum-schlingen. Kapselsynechien. Weite Tubuli mit Eiweißausgüssen und -zylindern. Im Interstitium rundzellige Infiltrate. Paraffin, HE, Photogramm Vergrößerung 1:120.

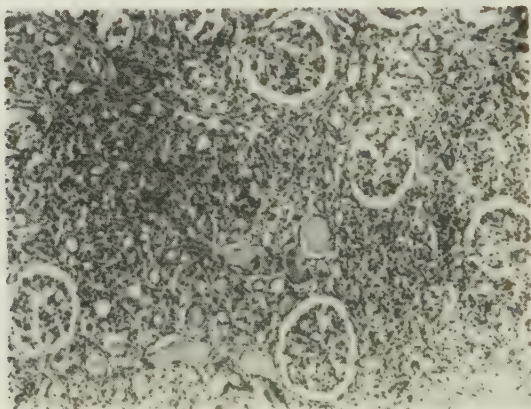


Abb.5: Ausschnitt aus der Rinde. Dilatierte Tubuli mit Ei-weißzylindern. Abgeflachte Epithelien. Im Interstitium dif-fuse lympho-plasmazelluläre Infiltrate. Paraffin, HE, Pho-togramm Vergrößerung 1:120.

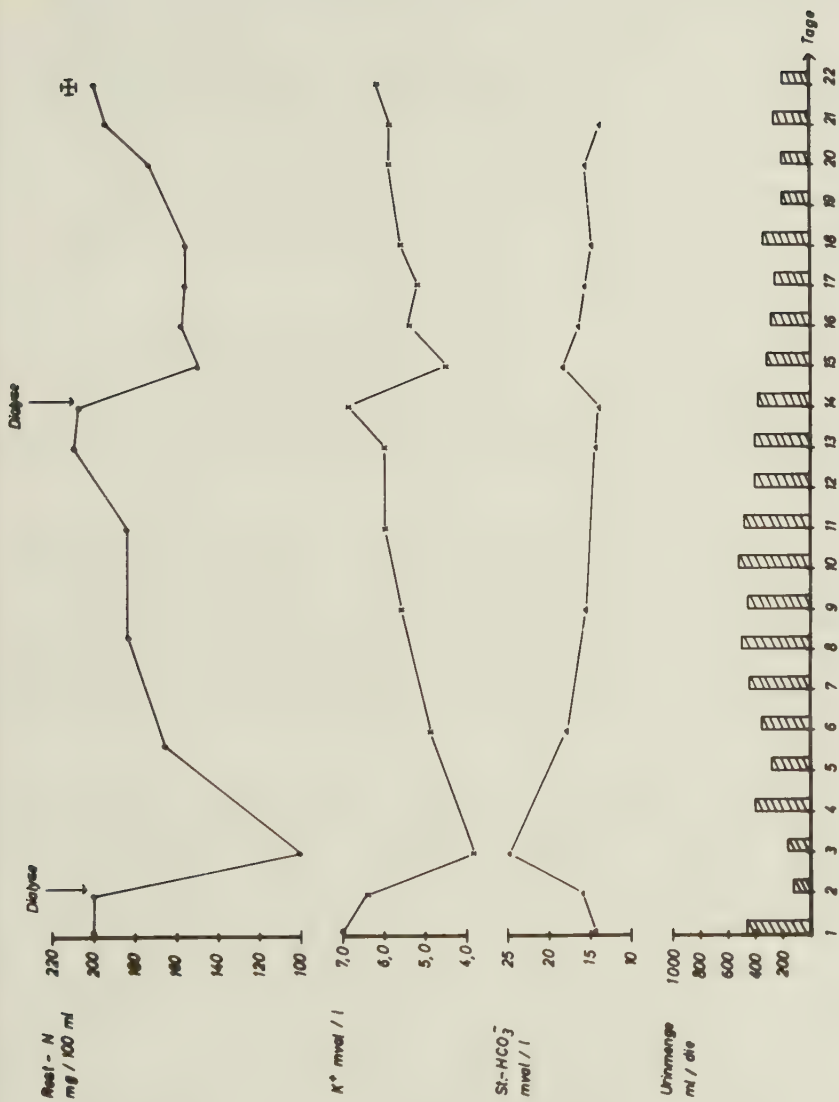


Abb. 6: M.K.o, 57 J., Rest-N, Kalium und Standardbicarbonat im Serum, Urinmenge

Keine Bence-Jones-Proteinurie. Diagnose: lymphoide Reticulose. Cytostatische Therapie. Entlassung am 15.9.59.

Bei den laufend durchgeführten ambulanten Kontrollen wurde erstmals 1963 ein Paraprotein im Serum in der Agar- und Immunelektrophorese festgestellt, welches 1964 bei Testung mit Reinfractionen als γ M-Paraprotein identifiziert werden konnte. Unter fortgesetzter cytostatischer Behandlung in Kombination mit Corticosteroiden bildeten sich die Lymphknotenschwellungen und die Leber- und Milzvergrößerung weitgehend zurück; das Gesamteiweiß sank auf 7,5 g/100 ml. Die übrigen klinischen Befunde blieben unverändert.

Im August 1965 wurde auf Grund wiederholter Ultrazentrifuguntersuchungen mit zunehmendem Makroglobulingehalt sowie des Sternalmarkpunktates mit einer neben der retikularen Hyperplasie deutlich zunehmenden Mastocytose und der Immunelektrophorese die Diagnose einer Makroglobulinämie Waldenström gestellt.

Das Gesamteiweiß war auf 5,1 g/100 ml abgesunken, zeigte aber unverändert ein γ M-Paraprotein. Weiterhin bestand eine starke Anämie. Sia-Probe im Urin positiv. Außer der leichten Proteinurie bis 1 g% zeigte sich nach 73 monatiger Krankheitsdauer bei der klinischen Routineuntersuchung kein Anhalt für eine Nierenfunktionsstörung (Kreatinin 1,1 mg/100 ml, Rest-N 31 mg/100 ml).

Erst die im Oktober 1965 durchgeführte Clearanceuntersuchung deckte eine erhebliche Einschränkung sowohl des effektiven renalen Plasmastromes (C_{PAH} 107 ml/min) als auch des Glomerulumfiltrates (C_{Inulin} 32 ml/min) auf; letzteres ist relativ weniger vermindert (Filtrationsfraktion 29,6 %).

Im Mai 1966 verschlechterte sich der Zustand des Patienten, so daß er stationär aufgenommen werden mußte. Der Harnstoff-N stieg auf 132 mg/100 ml, Kreatinin auf 12,0 mg/100 ml an. Es bestand eine Oligurie mit Hyposthenurie. Der Hämatokritwert war auf 24 %, Standardbicarbonat auf 11,8 mval/l erniedrigt. Das Serumkalium war auf 6,1 mval/l erhöht.

Nach 6 Tagen verstarb der Patient urämisch im akuten Linksherzversagen und Lungenödem. Unter der intensiven cytostati-

schen Therapie (insgesamt 177 g Endoxan und 20 g Imuran) bot die Erkrankung zuletzt das Bild einer polyblastischen Reticulose. Histologisch (S.N. 444/66; Abb. 5) lag eine diffuse chronische interstitielle Nephritis vor, die nach dem obduzierenden Pathologen auf die Paraproteinämie zu beziehen ist.

III. D i s k u s s i o n d e r E r g e b n i s s e

1. K l i n i k

Kreatinin und Rest-N

In der Literatur wird als Indikator einer normalen oder herabgesetzten Nierenfunktion überwiegend der Rest-N im Serum angegeben. Jedoch muß einschränkend festgestellt werden, daß man mit Rest-N-Bestimmungen keinen Aufschluß über renale Funktionseinschränkungen erhält, die über 50 % der Norm liegen; stärkere Azotämie tritt sogar erst dann auf, wenn das Glomerulumfiltrat unter 10 ml/min gesunken ist (125).

Andererseits werden häufig schon geringfügige Erhöhungen des Rest-N, die oft extrarenal bedingt sein können, mit einer eingeschränkten Nierenfunktion gleichgesetzt, weshalb die folgenden Zahlenangaben aus der Literatur in vielen Fällen zu hoch sein dürften. Eine durch gesteigerten Eiweißabbau entstehende Produktionsazotämie (53) kann natürlich Vorstadium einer Niereninsuffizienz sein (172).

In der Literatur werden häufig die maximalen während des Krankheitsverlaufes festgestellten Rest-N-Werte angegeben. Daher läßt sich bei diesen Angaben eine Differenzierung unter Berücksichtigung der Krankheitsdauer nicht durchführen. Die meisten Arbeiten bringen aber offensichtlich Rest-N-Bestimmungen vom Spätstadium der Erkrankung, da eine Nierenfunktionseinschränkung im Frühstadium mehrfach als einzelne Kasuistik beschrieben wird (s.u.). "Frühstadium" bezeichnet dabei die Zeit bei oder kurz nach Diagnosestellung. In Fällen mit sehr kurzem Verlauf läßt sich eine solche Unterteilung nicht durchführen.

Bei 730 Plasmocytomfällen aus der Literatur (1, 12, 13, 54, 61, 69, 78, 107, 132, 141, 169, 172) wird bei 379 (52 %) der Rest-N erhöht gefunden (über 40 mg/100 ml); diese Häufigkeit entspricht den eigenen maximalen Rest-N-Werten (33 = 51 % von 68 Plasmocytompatienten; Tab. 8). Eine Erhöhung des Rest-N über 100 mg/100 ml wird von NORDENSON (107) in 14 (4 %) von 310 Fällen und von LOUYOT (78) in 5 (16 %) von 32 Fällen beschrieben; im eigenen Material wurde sie bei 12 (18 %) von 68 Patienten der maximalen Rest-N-Werte (Tab. 8) und bei 1 (2 %) von 52 Kranken im Frühstadium der Erkrankung beobachtet (Tab. 4).

Angaben über Kreatininbestimmungen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eines Plasmocytoms werden nur von DRIVSHOLM (35) berichtet. Er fand bei 22 (44 %) von 50 Fällen einen Anstieg über 1,3 mg/100 ml; im eigenen Material war bei 12 (40 %) von 30 Plasmocytomkranken das Kreatinin im Serum über 1,5 mg/100 ml erhöht (Tab. 5).

Eine c h r o n i s c h e Niereninsuffizienz stärkeren Ausmaßes vor Diagnosestellung eines Plasmocytoms (Fallbeschreibung S. 20) gehört zwar zu den Seltenheiten, doch steht sie dann meist ganz im Vordergrund und erschwert die Erkennung der Grundkrankheit (16, 59, 76, 78, 102, 132, 152, 164).

Ein a k u t e s Nierenversagen beim Plasmocytom kann als Rarität angesehen werden. Es sind nur 23 Fälle aus der Literatur bekannt (10, 22, 43, 52, 56, 67, 81, 90, 110, 115, 124, 139, 154, 165). Im eigenen Material wurde 1 Patient mit akutem Nierenversagen beobachtet, bei dem aber schon vorher eine leichte Funktionseinschränkung bestand. ARGANI et al. (6) beschrieben

1964 den ersten Fall bei einer Makroglobulinämie Waldenström. Bei den eigenen 11 Fällen mit Makroglobulinämie Waldenström trat eine akute Niereninsuffizienz nicht auf.

Bei allen beschriebenen Fällen lag eine Dehydration infolge Erbrechen oder Fieber oder ein Zustand vor, bei dem eine physiologische Oligurie herbeigeführt wurde, wie z.B. Vorbereitung zur intravenösen Pyelographie (13 Fälle). Beim i.v. Pyelogramm kann zusätzlich eine abdominelle Kompression und damit eine Verminderung des renalen Blutstromes hinzukommen. Wenn eine Proteinurie erwähnt wurde, war sie meist ausgeprägt (über 4 g/die). Die Urinuntersuchung auf Bence-Jones-Protein war in 3 Fällen negativ, in 9 positiv. Die Voraussetzungen für eine intratubuläre Zylinderbildung und ein Steckenbleiben der Zylinder sind demnach - auch ohne Paraproteinurie - gegeben. Die Bedeutung des Bence-Jones-Proteins ist hierbei noch nicht genau geklärt. Ein i.v. Pyelogramm sollte bei einem Plasmocytom nicht durchgeführt werden. Nur MORGAN et al. (97) und VIX (157) sehen dabei kein erhöhtes Risiko.

Die harnpflichtigen Substanzen steigen im letzten Stadium der Erkrankung häufig und schnell an (13, 96, 125). BRUGSCH (24) bezeichnet diesen terminal krisenhaft einsetzenden Zustand als "Plasmocytom-Krise". Klinisch tritt eine Urämie in 21 - 33 % auf (27, 69, 172). Nach der häufigsten pathologisch-anatomischen Todesursache Bronchopneumonie (132, 150) wird beim Plasmocytom die Urämie als Haupttodesursache z.T. als häufig angegeben, d.h. in über 30 % (2, 7, 14, 24, 54, 86, 118, 146), z.T. als seltener, d.h. in etwa 1/5 der Fälle (20, 147) und z.T. als die Ausnahme, d.h. in nur wenigen Prozentsen (1, 12,

125, 133, 150, 171). Bei den eigenen 44 seziierten Fällen wurde sie zweimal als Todesursache gefunden.

Im Frühstadium bestand in etwa $\frac{1}{3}$ der eigenen Fälle eine überwiegend nur leichte Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Tab. 4 und 5). Final war sie in 70 % eingeschränkt (Tab. 6 und 7). In 38 % wurde eine Urämie beobachtet.

Bei der Makroglobulinämie Waldenström sollen die harnpflichtigen Substanzen im Serum nicht (KANZOW, 61) oder nur selten (KAPPELER et al., 64; WALDENSTRÖM, 160) erhöht sein. Andere Autoren beschreiben eine leichte Azotämie in 8 von 18 Fällen (IARCAN et al., 73; MICHON et al., 95). An Hand des eigenen Materials (n=11) kann festgestellt werden, daß immerhin - wenn auch nur final - Fälle mit stärkeren Kreatinin- und Rest-N-Erhöhungen mit dem klinischen Vollbild der Urämie vorkommen können (in 2 Fällen Kreatinin über 12 mg/100 ml). Diese scheinen aber seltener zu sein als beim Plasmocytom.

Im Laufe einer paraproteinämischen Erkrankung - oft erst in den letzten Wochen und Tagen - tritt demnach eine deutliche Verschlechterung der vorher nur leicht eingeschränkten Nierenfunktion auf, oder wird eine Funktionsminderung überhaupt erst mit Hilfe von Rest-N- und Kreatinin-Bestimmungen erkennbar. Bei einer leichten bis mäßigen Rest-N-Erhöhung ante finem ist aber in erster Linie eine extrarenale Genese anzunehmen ; WUHRMANN (167) stellt jedoch fest, daß dieser Anstieg - unabhängig von der absoluten Höhe des Rest-N - 30 - 40 mg/100 ml nicht überschreitet. Bei Werten von über 100 mg/100 ml findet er in allen Fällen auch morphologische Nierenveränderungen.

Clearance

Inulin- bzw. Thiosulfat- und PAH-Clearanceuntersuchungen werden bei Paraproteinämien - fast nur bei Plasmocytomen durchgeführt - von mehreren Autoren angegeben (8, 21, 23, 36, 64, 101, 125, 141, 147, 156). Um einen Vergleich der gemessenen Werte unter Berücksichtigung der altersphysiologischen Depression durchführen zu können, werden die Clearanceergebnisse in Prozent des normalen Durchschnitts nach der Formel von DAVIES and SHOCK (33) ermittelt:

Sollwert: $C_{PAH} = 840 - (6,44 \times \text{Alter})$

$C_{In.} = 153,2 - (0,96 \times \text{Alter}).$

Für diesen Vergleich werden lediglich die Arbeiten von ARMSTRONG (1950; 8) und MYHRE et al. (1957; 101) ausgewertet, da bei den anderen Autoren Altersangaben der Patienten fehlen, eine nicht vergleichbare Methode angewandt wurde oder die Patientenzahl zu gering ist. Von MYHRE et al. (101) werden zwei Fälle nicht berücksichtigt, die eine erhebliche Erhöhung der harnpflichtigen Substanzen im Serum zeigten, ebenso fehlen zwei eigene Fälle mit Kreatininwerten von 2,6 und 2,8 mg/100 ml. Bei den übrigen angegebenen Patienten lagen zum Zeitpunkt der Clearanceuntersuchung keine wesentlichen Anzeichen einer Niereninsuffizienz vor (Abb. 7).

Eine deutliche Einschränkung (unter 80 % des Sollwertes) der Inulin-Clearance bestand in 2/3 der eigenen und der Hälfte der ausgewerteten Literaturfälle, bei der PAH-Clearance in 1/3 der eigenen und der Hälfte der Fälle aus der Literatur (Tab. 21). Diese Veränderungen zeigten sich zu einem Zeitpunkt, an dem mit den üblichen Methoden - Kreatinin- und Rest-

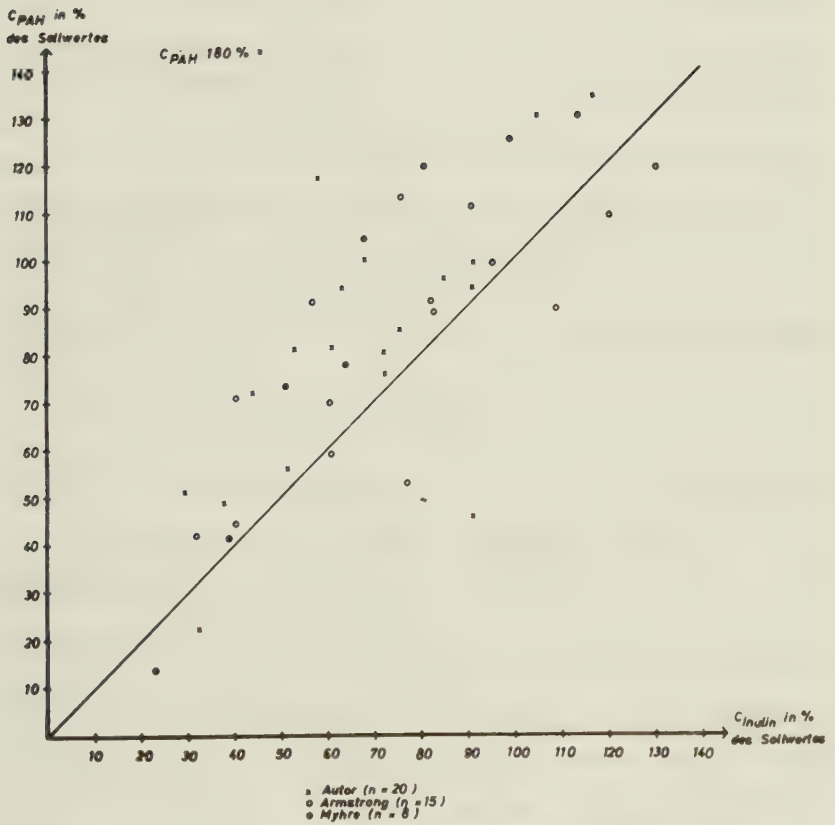


Abb. 7 Clearancewerte in Prozent des normalen Durchschnitts (berechnet nach DAVIES und SHOCK)

N-Bestimmungen - noch keine Funktionsminderung der Nierenleistung zu erkennen war. Es fehlen in der Literatur Angaben darüber, wie viel Zeit zwischen Diagnosestellung und Clearanceuntersuchungen liegt. Bei den eigenen Fällen besteht kein Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der Clearanceuntersuchung hinsichtlich der Krankheitsdauer und der gemessenen Funktionseinschränkung.

Im weiteren Krankheitsverlauf wurde bei 13 Patienten eine Erhöhung harnpflichtiger Substanzen festgestellt, davon bei 3 eine Urämie (Kreatinin über 10 mg/100 ml). Bei 10 dieser 13 Patienten war eine Nierenfunktionseinschränkung schon in der Clearanceuntersuchung zu erkennen.

Mit Hilfe der Filtrationsfraktion (FF) wird das Verhältnis der glomerulären Filtration und des effektiven Plasmaflusses untersucht. Die FF (Tab. 22) wird erniedrigt und normal, seltener als erhöht angegeben. ARMSTRONG (8) und MYHRE et al. (101) weisen darauf hin, daß die FF bei ihren Fällen aber eine durchgehende Einschränkung vermissen läßt und daher eine primäre oder dominierende glomeruläre Läsion nicht bewiesen sei. Nur GOLDMAN et al. (46), die die glomeruläre Filtration allerdings mit der ungenaueren endogenen Kreatininclearance bestimmt haben, fanden bei ihren 9 Fällen eine parallele Einschränkung der glomerulären, tubulären und vaskulären Funktion, was den Verlust jeweils eines ganzen Nephron anzeigen würde.

Bei Abnahme der PAH-Clearance unter 300 ml/min wird die FF jedoch falsch zu hoch (8). Bei allen 4 eigenen Fällen mit erhöhter FF ist eine Reduktion der PAH-Clearance unter 230 ml/min vorhanden, bei 3 sogar unter 110 ml/min, bei ARMSTRONG (8) und

Tab.21: Einschränkung der in Prozent des normalen Durchschnitts angegebenen Inulin- und PAH - Clearance-
werte unter 80% und 50%

Einschränkung des errechneten Soll- wertes	C _{Inulin}		C _{PAH}	
	<80%	<50%	<80%	<50%
Eigene Fälle n=20	14	6	7	3
ARMSTRONG (8) n=15	8	3	6	2
MYHRE et al. n= 8 (101)	5	2	4	2

Tab.22: Filtrationsfraktion

Filtrationsfraktion (%)		<16	16 - 18	18 - 23	>23
Eigene Fälle	n=22	8	4	6	4
ARMSTRONG (8)	n=15	5	1	7	2
MYHRE et al. (101)	n= 8	4	2	1	1
zusammen	n=45	17	7	14	7

MYHRE et al. (101) je in einem Fall. Somit stellen vermutlich 6 der insgesamt 7 Fälle mit einer RF über 23 % falsch zu hohe Werte dar. Dagegen ist sie bei 12 eigenen und 12 Literaturfällen unter 18 % erniedrigt. Wenn also die RF eine Veränderung zeigt - und diese findet sich in über der Hälfte der Fälle - läßt sich daraus eine überwiegend glomeruläre Filtrationseinschränkung erkennen (Tab. 21, 22, Abb. 7).

Zusätzliche Aussagen über die Nierenfunktion

a) Im Volhard'schen Konzentrationsversuch wurde bei 10 von 18 Patienten ein spezifisches Gewicht unter 1025, bei 2 unter 1018 gemessen. Dies zeigt eine gute Übereinstimmung mit der Kreatininerhöhung im Serum, während der Rest-N als weniger genaue Aussage über die Nierenfunktion in 4 Fällen mit Konzentrationseinschränkung noch im Normbereich lag. Zum Zeitpunkt der Clearanceuntersuchung zeigte der Konzentrationsversuch bei 2 Kranken ein normales Ergebnis, während mit Hilfe der Clearance die Nierenfunktion als schon beträchtlich eingeschränkt gemessen wurde. SNAPPER (147) fand bei der Hälfte seiner 97 Patienten eine Konzentrationsschwäche.

b) Der Vergleich der Phenolrotprobe (n=10) ergibt mit den Kreatinin- und in etwas geringerem Maße mit den Rest-N-Werten eine Übereinstimmung. In 7 Clearancefällen fand sich bei der Phenolrotprobe nur einmal eine stärkere Diskrepanz zur PAH-Clearance, wobei die Phenolrotprobe falsch pathologisch ausfiel. Es ergibt sich - allerdings unter Berücksichtigung der geringen Zahl der untersuchten Fälle - eine bessere Beziehung zwischen Phenolsulphthaleinprobe und PAH-Clearance, als sie von MERTZ et al. (94) angegeben wird.

c) Das Radioisotopen-Renogramm (n=16) zeigte im Gegensatz zu den Untersuchungen von SCHOLZ et al. (143) in 2 Fällen falsch-normale Werte (PAH-Clearance 223 und 228 ml/min). In einem anderen Fall war es mit 39 % Hippuranausscheidung nach 17 Minuten leicht eingeschränkt, während die PAH-Clearance mit 556 ml/min im Normbereich lag.

Calcium

Eine Erhöhung des Serumcalciums wird in 20 - 50 % (12, 76) der Plasmocytomfälle beschrieben. Eine Zusammenstellung von 562 multiplen Myelomen aus der Literatur (12, 15, 26, 35, 65, 76, 85, 142, 147) zeigt in 35 % (197 Fälle) eine Hypercalcämie. Im eigenen Krankengut wurde bei 65 Patienten mit Plasmocytom in 14 Fällen (21,5 %) eine Calciumerhöhung gefunden. Bei den übrigen Paraproteinämien fehlt dieses Symptom (WALDENSTRÖM, 160).

Da bei der Corticoidtherapie oft eine Senkung der erhöhten Calciumwerte zu beobachten ist (15, 114, 142) und bei mehreren Plasmocytompatienten die Calciumbestimmungen erst einige Zeit nach Therapiebeginn durchgeführt worden sind, könnte damit die Diskrepanz zwischen den Literaturangaben und den eigenen Ergebnissen erklärt werden.

Eine Erniedrigung des Calciums im Serum finden LEHMANN (74) bei 3 von 35 und SCHMUTZINGER et al. (142) bei 6 von 43 Plasmocytompatienten. Bei den eigenen Fällen mit Hypocalcämie (1 Plasmocytom, 2 Makroglobulinämien Waldenström, 1 polyblastische Reticulose) waren Knochendestruktionen nur wenig ausgeprägt oder fehlten. Eine chronische Niereninsuffizienz, die bei allen 4 Fällen bestand, wird daher eher zu erniedrigten

Calciumwerten führen können.

Urinbefunde

a) "Gewöhnliche" Proteinurie

Eine Proteinurie wird beim Plasmocytom in 50 - 90 % der Fälle beschrieben (3, 133). Bei 618 Fällen aus der Literatur (1, 3, 35, 50, 54, 60, 65, 74, 78, 133) tritt sie bei 433 Fällen (70 %) auf. Im eigenen Untersuchungsgut wurde sie bei 52 (75%) von 69 Plasmocytomkranken festgestellt. DRIVSHOLM (35) findet bei 54 (51 %) von 105 Patienten eine Eiweißausscheidung von mehr als 1 g%, was den eigenen Ergebnissen (34 von 69 Patienten) entspricht. Bei 28 (22 %) von 127 Fällen von KENIS (65) liegt die Eiweißausscheidung mit mehr als 5 g% deutlich höher als im eigenen Material, in dem nur bei 5 (7 %) von 69 Fällen bei mindestens 2 Bestimmungen ebenso hohe Werte gefunden wurden.

Im Gegensatz zu den Befunden beim Plasmocytom wird eine Proteinurie bei der Makroglobulinämie Waldenström nur in 30 - 35% beschrieben (ARGANI, 6). In drei Arbeiten (KAPPELER et al., 64, LARCAN et al., 73, MICHON et al., 95) mit genauer klinischer Untersuchung und Fallbeschreibung wird allerdings bei 34 von 39 Patienten mit Makroglobulinämie Waldenström eine Eiweißausscheidung im Urin festgestellt. Dies stimmt mit den eigenen Ergebnissen überein, wo eine Proteinurie ebenso häufig auftritt wie beim multiplen Myelom. Das Ausmaß ist aber geringer als beim Plasmocytom (6, 64).

Bence-Jones-Proteinurie

Die Häufigkeit einer Bence-Jones-Proteinurie wird bei Plasmocytomkranken mit 30 - 80 % beschrieben (83, 87). Eine Zusammenstellung von 1028 Fällen aus der Literatur (1, 11, 26, 42, 50,

60, 65, 76, 78, 87, 112, 133, 147) ergibt in 47 % (484 Fälle) eine Bence-Jones-Proteinurie. DOMELEN (zit. nach KANZOW, 60) fand sie bei 541 ausgewerteten Literaturfällen in 40 %, LEHMANN (74) bei 208 Literaturfällen in 41 %.

Im eigenen Material wurde ein Bence-Jones-Protein bei 23 (36%) von 64 Plasmocytompatienten im Urin festgestellt (Tab. 17). Da der Nachweis in den meisten Fällen nur mit der Kochprobe durchgeführt wurde, ist anzunehmen, daß das Paraprotein nicht in allen Fällen erfaßt wurde (163).

Im Rahmen des Syndroms einer Makroglobulinämie Waldenström wird eine Bence-Jones-Proteinurie in 23 % beschrieben (26 von 111 von KANZOW (60) zusammengestellte Literaturfälle). Bei 7 eigenen Fällen, bei denen nach Bence-Jones-Protein gesucht wurde, konnte es bei einem nachgewiesen werden. Ferner wurde es bei einem Patienten mit polyblastischer Reticulose festgestellt. MOCHON et al. (95) sind der Ansicht, daß bei der Makroglobulinämie Waldenström ein Paraprotein im Urin ebenso häufig auftritt wie beim multiplen Myelom, nur soll das Bence-Jones-Protein oft atypisch und daher mit der einfachen Kochprobe nicht nachweisbar sein (64, 95).

c) Urinsediment

Zellelemente finden sich beim multiplen Myelom im Urinsediment nur bei Infektionen der Niere und ableitenden Harnwege (REUBI, 125). Sie sind infolge der Verminderung funktionstüchtiger Immunglobuline (95, 125) oder Rückenmarkskompression (50) häufig. GLENCHUR et al. (45) geben eine Infektion in 57 % an, MÄRKI et al. (87) in 33 %, KENIS et al. (65) in 29 %. Bei 26 von 49 eigenen Fällen trat in der Urinkultur Bakterienwachstum auf.

Eine Leukocyturie fand sich bei 44 von 69 Plasmocytomkranken, was den Literaturangaben entspricht (19, 133, 147). Eine Mikrohämaturie war bei 9 Fällen zu beobachten. LEHMANN (74) beschreibt sie in 18 % von 208 aus der Literatur zusammengestellten Fällen. Granulierte Zylinder wurden ebenfalls bei 9 Fällen gefunden (LEHMANN, 74: 19 n).

Bei den eigenen 11 Patienten mit Morbus Waldenström traten pathologische Sedimentbefunde ebenso häufig wie beim Plasmocytom auf, was mit den Literaturangaben übereinstimmt (6, 64, 73, 91, 95).

Blutdruck

Der Blutdruck ist bei paraproteinämischen Erkrankungen im Vergleich zur Normalbevölkerung gleichen Alters (MASTER et al., 91) nicht erhöht (26, 49, 60, 79, 111, 166), was allerdings nicht von allen Autoren bestätigt wird (147, 172). In den seltenen Fällen mit Hypertonie besteht keine nachweisbare renale Genese (REUBI, 125; dagegen: KOBERNICK et al., 69 und ZOLLINGER, 172).

Im eigenen Material lag der Blutdruck bei Patienten mit eindeutig herabgesetzter Nierenfunktion nicht höher als bei der Gruppe, die noch keine Einschränkung erkennen ließ. Von 32 Fällen mit Niereninsuffizienz betrug der systolische Druck bei 26 bis 140 mmHg und bei 6 zwischen 140 und 160 mmHg. Der diastolische Druck lag nur in einem Fall (100 mmHg) über 90 mmHg.

NITSCHKE (104) fand bei 4 Plasmocytomen und 1 Lymphoreticulose hohe Vasopressinplasmaaktivität. Bei 2 dieser Fälle bestanden Ödeme. Er nimmt eine Änderung der Bindungskapazität bei Paraproteinen mit vermehrter Adsorption des antidiuretischen Hor-

mons an. Ob die Wirksamkeit dadurch vermindert ist, wird nicht beschrieben. Ödeme fehlen in der Mehrzahl bei Plasmocytomkranken mit Niereninsuffizienz (26, 49, 60, 125, 166), da hinsichtlich der Wasserbindung die Verminderung der Albumine durch eine Vermehrung der Globuline ausgeglichen wird (SANDKUHLER, 133).

2. Morphologie

Die Häufigkeit morphologischer Nierenveränderungen beim Plasmocytom wird sehr unterschiedlich angegeben (33 % (35) bis annähernd 100 % (13, 20, 39)); doch finden die meisten Autoren in 70 - 80 % Läsionen, die zuerst von THANNHAUSER und KRAUSS (153) als Nephrose beschrieben wurden und nach RANDERATH (122) als paraproteinämische oder Plasmocytom-Nephrose bzw. nach BRASS (20) als paraproteinurische Nephrose bezeichnet werden. In früheren Arbeiten werden die Veränderungen auch als Nephritis (DECASTELLO, 34; KLEINE, 68; BELL, 13) oder Nephrohydropse (EHRICH, 38) beschrieben, Bezeichnungen, die einzelne Veränderungen zu sehr in den Vordergrund stellen. ZOLLINGER (172) spricht von Plasmocytom-Niere; doch sind die histologischen Befunde meist nicht so charakteristisch, daß ohne weiteres auf die Grundkrankheit geschlossen werden kann.

Die Glomerula sind fast regelmäßig - wenn auch oft nur geringgradig - im Sinne einer unspezifischen Glomerulonephrose verändert (20, 40, 49, 69, 82, 171). Die Basalmembranen sind verbreitert. Oft bestehen Kapselsynechien. Elektronenmikroskopisch können diese Befunde in allen Einzelheiten bestätigt werden (FISHER et al., 40; COSTANZA et al., 31). Doch werden die Glomerula häufiger als weitgehend intakt oder nur altersbedingt

verändert beschrieben (43, 65, 76, 125, 129). Bei den eigenen Fällen bestand fast regelmäßig eine nur selten stark ausgeprägte Glomerulonephrose.

Die Veränderungen der Tubuli sind in den meisten Fällen sehr deutlich: mittel- bis hochgradige Dilatation (18, 38, 69, 74, 117), aber nur selten Nephrohydropse (EHRICH, 38), Abflachung und Atrophie des Epithels (2, 69, 117, 130), vorwiegend in den distalen Tubulusabschnitten teils homogene, teils konzentrisch geschichtete Eiweißzylinder, die von mehrkernigen Riesenzellen von außen, aber auch innen "angenagt" werden (20). Die Tubuli können durch die Zylinder obturiert werden (19, 56).

Außer den Zylindern kommen als intrakanalikuläre Eiweißfällungen noch hyaline Tropfen und als sehr charakteristisch angesehene Kristalle vor (122). Letztere sind wegen ihrer Seltenheit - im eigenen Material wurden sie nicht beobachtet - in Fallberichten von LÖHLEIN (77), KLEINE (68), GUNN und MAHLE (51), BRASS (20), RANDERATH und BOHLE (123) beschrieben worden. Sie kommen aber auch im Tubulusepithel (ŠIKL, 146), in der Lichtung der Bowman'schen Kapseln (ARNOLD, 9; NEUMANN, 103; SICKEL, 145) und im Interstitium vor (APITZ, 4; VALACH, 155). Ihre Form kann rhombisch, prismatisch, pyramidenförmig oder unregelmäßig sein (155). Für die vitale Entstehung sprechen die Riesenzellen und Druckatrophie des Tubulusepithels. Ob die Kristalle aus Bence-Jones-Protein bestehen (20, 65, 77), ist nicht bewiesen. RANDERATH und BOHLE (123) nehmen die Kristallisation von Kryoglobulinen an.

Verkalkungen der Zylinder oder des Tubulusepithels werden im allgemeinen als selten beschrieben (74, 76) (dagegen in 31 %

bei CAUCHIE et al., 27; in 50 % bei ZOLLINGER, 172; im eigenen Material wurden sie in 10 von 47 Fällen gefunden. Die Nephrocalcinose ist aber gewöhnlich nicht so stark, um die Nierenfunktion zu beeinträchtigen (19, 172). Eine Nephrolithiasis soll in 5 - 10 % (147, 172) auftreten. Sie wurde bei den eigenen Fällen nicht beobachtet.

Das Interstitium ist bindegewebig verbreitert (1, 65) mit diffusen (117) oder herdförmigen (170) rundzelligen Infiltraten. In manchen Fällen tritt ein erhebliches interstitielles Ödem auf. Die Veränderungen werden durch die Rückresorption und den Abtransport pathologischer Eiweißkörper hervorgerufen (172). Die arteriellen Gefäße sind nicht verändert.

Die beschriebenen Veränderungen werden auch bei intravital gewonnenem Material (percutane Nierenbiopsie) gesehen (18, 40, 49, eigene Fälle). Bei anderen paraproteinämischen Erkrankungen wie dem Morbus Waldenström werden sie ebenfalls gefunden (SCHAMAUN, 135; ZOLLINGER, 171; MICHON et al., 95), allerdings nicht so ausgeprägt wie beim Plasmocytom (KAPPELER et al., 64; ARGANI, 6; eigene Fälle). LENNERT (25) und RANDEATH et al. (123) können pathologische Nierenveränderungen beim Morbus Waldenström nicht finden.

Zusätzliche Nierenveränderungen

Eine Amyloidose der Nieren tritt sehr selten auf (19, 74, 85, 111, 147, 172). Sie wurde im eigenen Material nicht beobachtet. Ein Paramyeloid wird in 5 - 10 % beschrieben (2, 168). Eine Arterio- bzw. Arteriolo-sklerose (3 eigene Fälle) wird beim Plasmocytom nicht häufiger gefunden, als in der Altersklasse der Patienten zu erwarten ist (5, 19, 20, 39, 133; dagegen: 116).

Eine Pyelonephritis infolge vermindelter Resistenz gegenüber Infekten soll häufig vorkommen (13, 125), dagegen wird sie von ZOLLINGER (172) als selten angegeben. Letztere Angabe kann auch an Hand des eigenen Materials bestätigt werden.

Myelomatöse Infiltrate in den Nieren werden nach OSSERMAN (111) und ALLEN (2) nur in wenigen Fällen gesehen. Bei 5 eigenen Fällen werden rundzellige Infiltrate beschrieben.

3. Vergleichende Betrachtung von Klinik und Morphologie

Nierenfunktion und Serum-Calcium

Eine Erhöhung des Serumcalciums beim multiplen Myelom kann in manchen Fällen eine Niereninsuffizienz verursachen (WALDENSTROM, 160; OSSERMAN, 111; REES et al., 124; PATEL et al., 114; MEACHEM et al., 93). MANDEMA (85) hält eine Hypercalcämie für die Hauptursache einer Nierenfunktionsstörung beim Plasmocytom. Er ist der Ansicht, daß bei jeder Niereninsuffizienz eine Nephrocalcinose zu finden ist.

Bei mehr als der Hälfte der eigenen Plasmocytomkranken lagen Calcium- und Rest-N- bzw. Kreatinin-Werte im Serum im Normbereich (in 35 von 64 bzw. 20 von 31 Fällen). Bei Hypercalcämie (n=13) war der Rest-N zur selben Zeit in 9 Fällen erhöht. Bei 3 dieser Patienten war der Rest-N-Anstieg aber unter 48 mg/100 ml.

Von den verbleibenden 6 Fällen stellen 4 Finalbestimmungen dar. Bei 2 dieser 4 Patienten lagen sowohl die Calcium- als auch die Rest-N-Werte während des Krankheitsverlaufes im Normbereich, bei den beiden anderen bestand vorher lediglich eine Calcium-erhöhung. Auf Grund der eigenen Ergebnisse wird die Möglich-

keit eines Zusammenhanges in einzelnen Fällen für wahrscheinlich gehalten. Die Niere kann bei jeder Hypercalcämie geschädigt werden, wobei aber histologisch eine Nephrocalcinose oder -lithiasis fehlen kann (28).

Nierenfunktion und Gesamteiweiß im Serum.

Gesamteiweißwerte im Serum (vom Frühstadium der Erkrankung bzw. bei Diagnosestellung) u n d harnpflichtige Substanzen (keine finalen Bestimmungen) waren bei 20 von 69 Plasmocytomkranken im Normbereich, bei 20 Patienten waren beide Werte erhöht (Tab. 23). In 31 Fällen, bei denen das Gesamteiweiß unter 8 g/100 ml lag, fand sich bei 11 Kranken eine Rest-N- oder Kreatinin-Erhöhung, während diese bei Serum-Gesamteiweißkonzentrationen über 8 g/100 ml, in 20 von 38 Fällen gesehen wurde. Aus diesen Zahlen läßt sich ein Zusammenhang zwischen Gesamteiweiß im Serum und Nierenfunktion in Ubereinstimmung mit der Literatur (2, 7, 46, 74) unter Berücksichtigung der Fehlermöglichkeiten nicht beweisen.

Wenn die Werte derjenigen Patienten nicht berücksichtigt werden, deren Krankheitsdauer nach Diagnosestellung kürzer als 2 Monate war, findet sich bei im Normbereich liegenden Gesamteiweißkonzentrationen in 9 von 19 Fällen und bei erhöhtem Gesamteiweiß in 11 von 18 Fällen ein Rest-N- oder Kreatinin-Anstieg.

Bei einer Krankheitsdauer unter 2 Monaten von meist unbehandelten Patienten fällt demnach ein häufigeres Zusammentreffen von Eiweiß- und Rest-N-Erhöhrungen auf. Bei 7 dieser 10 Patienten war die Erhöhung des Gesamteiweißes im Serum allerdings nur geringgradig (8,1 bis 8,5 g/100 ml). Bei der Rest-N-Steigerung

Tab.23: Harnpflichtige Substanzen und Gesamteiweiß im Serum

Gesamteiweiß g/100ml	Zahl der Fälle		
> 10,0	7	3	3
8,1 - 10,0	11	6	8
6,5 - 8,0	20	7	4
Rest - N Kreatinin mg/100ml	20-40 0,7-1,5	41-60 1,6-1,8	> 60 > 1,8

- Kreatininbestimmungen liegen hier nicht vor - dürften extra-renale Ursachen nicht unwesentlich beteiligt sein. Bei allen Patienten (n=33) mit finalen Rest-N- bzw. Kreatinin-Bestimmungen (n=33 bzw. n=8) waren in 6 von 12 Fällen mit normalen Gesamteiweißwerten und in 11 von 21 Fällen mit Hyperproteinämie die harnpflichtigen Substanzen erhöht (Rest-N über 80 mg/100 ml, Kreatinin über 2,0 mg/100 ml).

Das von CAUCHIE et al. (27) beschriebene häufigere Auftreten einer Urämie bei annähernd normalen A/G-Quotienten und Normoproteinämie konnte im eigenen Material nicht beobachtet werden.

Nierenfunktion und Proteinurie

Bei 69 eigenen Fällen mit Plasmocytom waren die Rest-N- oder Kreatininwerte bei Proteinurie (n=52) während des Krankheitsverlaufes öfter erhöht als ohne Proteinurie (Tab. 24). Man kann auch einen Zusammenhang zwischen dem Grad der Proteinurie und dem Anstieg der harnpflichtigen Substanzen annehmen.

Da sowohl ein Rest-N-Anstieg als auch eine Proteinurie als Symptom einer Nierenschädigung auftreten, überrascht diese Korrealation nicht (27, 41, 49, 65, 163). GOLDMAN et al. (46) und RUFFIE et al. (130) konnten sie dagegen nicht beobachten.

Nierenfunktion und Bence-Jones-Protein

Bei Bence-Jones-Proteinurie ist die Nierenfunktion im eigenen Krankengut häufiger eingeschränkt als bei "fehlender" Paraproteinurie (eine Urinelektrophorese konnte nur in wenigen Fällen ausgeführt werden). Final kann dieser Zusammenhang dagegen bei nur geringer Fallzahl nicht mehr festgestellt werden (Tab. 25).

Tab.24: Proteinurie und Rest-N bzw. Kreatinin im Serum

Proteinurie g%		Zahl der Fälle		
Ø	n=17	15	2	-
0,5 - 1,0	n=20	8	8	4
1,1 - 3,0	n=23	9	6	8
> 3,0	n= 9	3	1	5
Rest - N Kreatinin mg/100ml		20-40 0,7-1,5	41-60 1,6-1,8	>60 >1,8

Tab.25: Bence-Jones-Proteinurie und
Rest-N bzw. Kreatinin im Serum

Bence-Jones- Proteinurie		Zahl der Fälle		
+	n=23	9	4	10
Ø	n=41	22	10	9
+	n=12	3	2	7
Ø	n=18	5	3	10
Rest - N Kreatinin mg/100ml		20-40 0,7-1,5	41-60 1,6-1,8	>60 >1,8

während des Krankheitsverlaufes

ante finem

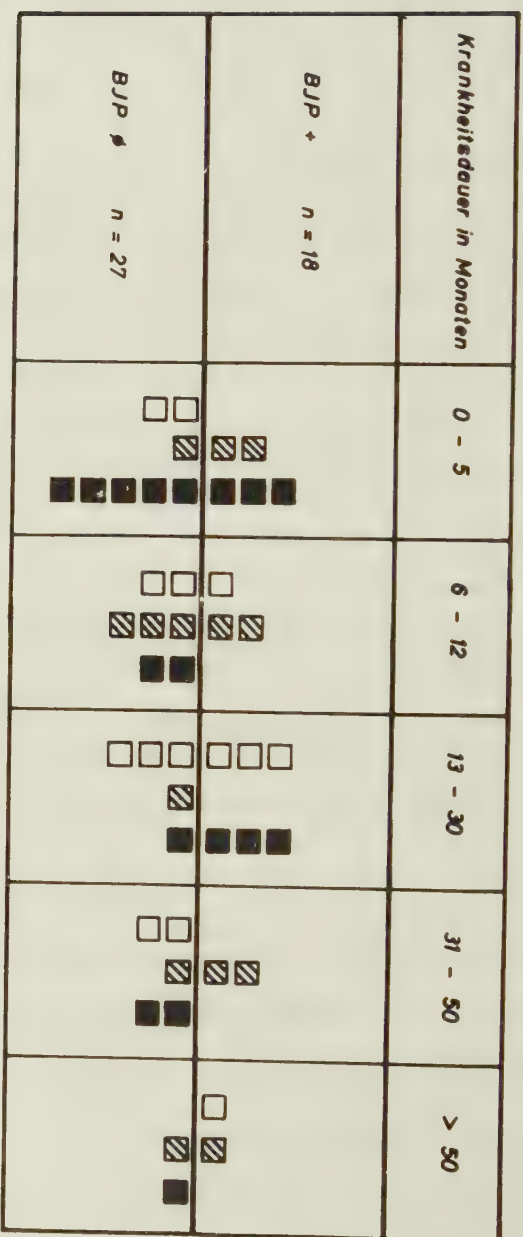
Obwohl auch in der Literatur (s.u.) eine gewisse Häufigkeit von Bence-Jones-Proteinurie mit Niereninsuffizienz beschrieben wird, ist die Niereninsuffizienz nicht obligat bei Bence-Jones-Proteinurie, noch bestimmt die Paraproteinurie den Schweregrad (27, 42, 65, 66, 96, 133, 147, 169; dagegen 19, 163).

MCINTYRE und POTTER (92) fanden in tierexperimentellen Untersuchungen (50 verschiedene Bence-Jones-Protein-bildende Plasmazelltumoren bei Mäusen), daß die Häufigkeit und das Ausmaß der Zylinderbildung in den Tubuli unabhängig von der Konzentration des Bence-Jones-Proteins im Urin ist. Sie machen für diese Diskrepanz bei den morphologischen - und rückschließend auch bei den funktionellen - Befunden die nachgewiesenen strukturellen Unterschiede der Bence-Jones-Proteine verantwortlich.

Das seltenere Vorkommen einer Niereninsuffizienz bei der Makroglobulinämie Waldenström wird mit der selteneren Ausscheidung von Bence-Jones-Protein im Harn in Zusammenhang gebracht (64, 144). Im eigenen Material scheint ebenso wie in der Literatur (7, 85, 156) eine längere Zeit bestehende Bence-Jones-Proteinurie nicht häufiger zu einer Niereninsuffizienz zu führen als bei Fehlen des Bence-Jones-Proteins im Urin (Abb. 8).

Lediglich FORBUS et al. (41) fanden eine Abhängigkeit zwischen Nierenfunktionseinschränkung bei Bence-Jones-Proteinurie und Krankheitsdauer. Ein eigener Fall eines diffusen γ G-Plasmocytoms mit einer Krankheitsdauer von 156 Monaten mit frühzeitig und wiederholt festgestellter Bence-Jones-Proteinurie zeigte keine Anzeichen einer Niereninsuffizienz (eine Sektion konnte nicht durchgeführt werden).

Die von einigen Autoren (27, 66, 119, 147, 163) beschriebene



20 - 40
 41 - 60
 > 60
 Rest - N mg/100 ml

Abb. 8 Bence - Jones - Proteinurie, Rest - N und Krankheitsdauer bei 45 Plasmocytomkranken (jedes Quadrat entspricht einem Fall)

Beziehung zwischen der Höhe der Serumglobuline einerseits und der Bence-Jones-Proteinurie und Urämie andererseits kann an Hand des eigenen Materials nicht bestätigt werden. Bei im Normbereich liegenden Serumglobulinwerten soll nach den genannten Autoren häufiger ein Bence-Jones-Protein ausgeschieden werden und eine Urämie vorkommen.

Calcium und Gesamteiweiß

Bei 65 Plasmocytomkranken fand sich eine Erhöhung des Gesamteiweißes im Serum (Durchschnittswert) in 35 Fällen (54 %). Bei 14 Patienten mit Hypercalcämie war das Gesamteiweiß (zur gleichen Zeit bestimmt) in 9 Fällen (64 %) erhöht. Unter Berücksichtigung der geringen Zahl (1 Fall = 7 %) kann festgestellt werden, daß bei hypercalcämischen Patienten eine Hyperproteinämie nicht häufiger aufzutreten scheint als bei Plasmocytomkranken insgesamt. Auch geht der Grad der Calcium- mit dem der Eiweißerhöhung im Serum keineswegs parallel (Abb. 9). Daher dürfte die Vermehrung des Serumcalciums kaum die Folge einer Erhöhung der eiweißgebundenen Calciumfraktion sein. In der Literatur kann ein Zusammenhang zwischen Calcium und Gesamteiweiß im Serum ebenfalls nicht hergestellt werden (26, 30, 35, 65, 142).

Klinik und Morphologie

Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen Nierenfunktion (Kreatinin- und Rest-N-Werte im Serum) und Morphologie liegen nur in geringer Zahl vor. Die meisten Autoren weisen auf die Diskrepanz der Ergebnisse hin (40, 41, 54, 59, 125, 168). Es wird sowohl über Fälle mit ausgeprägter Niereninsuffizienz und altersentsprechendem, sonst unauffälligem histologischen Befund (106) als auch umgekehrt (84) berichtet. Ersteres wird

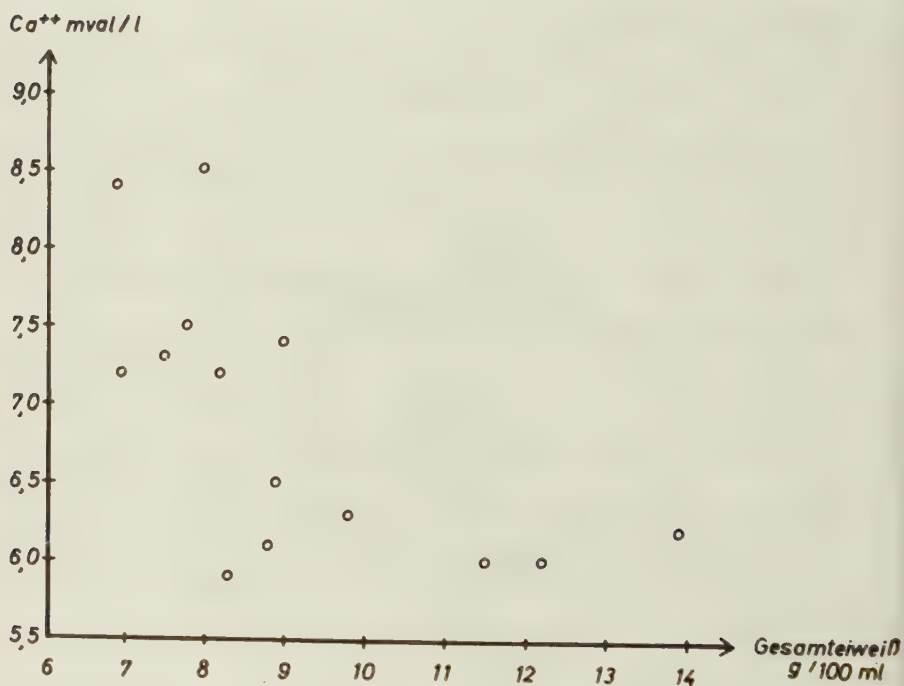


Abb. 9 Calciumerhöhung und Gesamteiweiß im Serum bei 14 Plasmocytom-patienten

von HÖFKER (57) und RANDERATH (122) als extrarenales Nierensyndrom im Sinne NONNENBRUCHS aufgefaßt. Bei den Literaturfällen mit akutem Nierenversagen fanden sich ebenso wie bei einem eigenen Fall zahlreiche Eiweißzylinder, die hauptsächlich die distalen Tubuli obturierten.

Im eigenen Material besteht zwischen Nierenfunktion und Morphologie eine deutliche Übereinstimmung in 39 Fällen. Nur in 7 Fällen tritt eine Diskrepanz zwischen Klinik und Morphologie auf, wobei in 5 dieser Fälle bei der feingeweblichen Untersuchung im Gegensatz zur Nierenfunktion erhebliche Veränderungen festgestellt wurden.

Auf die Tatsache, daß eine Hypercalcämie zwar die Nieren alterieren kann, aber histologisch keine Nephrocalcinose oder -lithiasis gesehen wird, wurde schon früher hingewiesen. Dieses Ergebnis entspricht demjenigen des eigenen Materials: 8 Fälle mit beträchtlicher Hypercalcämie und fehlender Nephrocalcinose. Dagegen wurde bei 10 Fällen mit Nephrocalcinose das Calcium im Serum nur 2 mal erhöht gefunden (bei 2 Fällen liegen keine Bestimmungen vor).

Zwischen der Höhe des Gesamteiweißes bzw. der Paraproteine im Serum und den morphologischen Nierenveränderungen kann kein fester Zusammenhang hergestellt werden (7, 40, 156). RANDERATH (122) und ZOLLINGER (172) weisen darauf hin, daß jede Paraproteinämie gesetzmäßig nach gewisser Dauer oder bei einem entsprechenden Ausmaß zu einer Glomerulonephrose führt, was allerdings nur sehr schwer exakt zu belegen ist. Aber auch bei Hypoproteinämien sahen WUHRMANN und MÄRKI (168) oft ausgeprägte Nierenveränderungen. Zu berücksichtigen sind darüber hinaus

Anämie und Viskositätserhöhung im Blut (111).

Sehr häufig wird die Rolle der Paraproteinurie bei der Entstehung der Glomerulonephrose diskutiert, da sich diese Erklärung anbietet. Die meisten Autoren setzen dabei voraus, daß die Zylinder in den Tubuli aus Bence-Jones-Protein bestehen. Infolge seines geringen Molekulargewichtes (20-45000 (113,141)) kann dieser pathologische Eiweißkörper das intakte Glomerulumfilter passieren (96, 125, 168). Am leichtesten präzipitiert er bei einem im Bereich von 4,5 - 6,0 liegenden P_H -Wert (124). Begünstigend wirken ferner hohe Ionen- und Eiweißkonzentrationen (120). Diese Bedingungen bestehen am ehesten im distalen Tubulus, wo sich auch häufig die meisten Eiweißzylinder finden. Der Annahme einer mechanischen Verstopfung der Harnkanälchen durch Zylinder von EHRICH (38, Nephrohydropse) wird allerdings heute keine ursächliche Bedeutung mehr beigemessen. Eine Anurie müßte dann auch viel häufiger auftreten.

MOELLER (96) und OSSERMAN (111) nehmen die Eiweißresorption im Tubulusepithel und Ablagerung im Interstitium als die Ursache der Nierenschädigung an. Auf Grund der eigenen Befunde kann dieser Auffassung soweit beigespflichtet werden, daß die tubuläre und interstitielle Schädigung eine wesentliche Ursache der Niereninsuffizienz darstellt. Anfangs besteht nicht selten eine Hypostenurie mit Polyurie. Es kann aber nicht entschieden werden, ob diese Schädigung primär ist oder ob zuerst die Glomerula betroffen sind (39, 80), deren Funktion - nach den eigenen Clearanceuntersuchungen zu urteilen - stärker eingeschränkt zu sein scheint als die tubuläre. Ferner ist eine Proteinurie, die häufig und frühzeitig auftritt, wohl als glomeruläre Grenzflächenschädigung anzusehen; bei fast allen Fällen dieser Arbeit

können auch histologisch Veränderungen an den Glomerula beobachtet werden.

Auf eine toxische Wirkung des Bence-Jones-Protein weist schon KRAUSS (72) auf Grund seiner Tierversuche hin (wiederholte i.v. Injektionen beim Kaninchen). COLEMAN et al. (29 a) untersuchten histologisch die Nieren von Mäusen, denen entweder der SPC 1- oder MPC 2-Plasmazelltumor übertragen worden war. Bei letzterem trat eine Proteinurie vom Bence-Jones-Typ auf. 40 % dieser Mäuse zeigten Nierenläsionen, dagegen nur 9,5 % der Mäuse mit SPC 1-Tumor, bei denen keine Paraproteinurie auftrat.

Dagegen konnte eine schädigende Wirkung einer Paraproteinausscheidung auf die Nieren von zahlreichen Autoren nicht gefunden werden (13, 40, 41, 76, 95, 117, 149).

Im eigenen Material wurde bei 8 von 22 Fällen mit mittel- und hochgradiger Glomerulonephrose Bence-Jones-Protein im Urin nachgewiesen, während dies nur in 4 von 18 Fällen mit allenfalls sehr diskreten Nierenveränderungen gelang. Dauer und Menge der Paraproteinausscheidung konnten nicht berücksichtigt werden, da hierüber keine exakten Angaben zu machen sind. Sicherlich werden auch nicht alle Paraproteine im Urin mit der einfachen Kochprobe erfaßt. Es ist ferner denkbar, daß die Paraproteine bei nur geringer glomerularer Filtration im Tubulus vollständig rücksorbiert werden. Auf Grund der Untersuchungen von MCINTYRE und POTTER (92) lassen sich die Diskrepanzen zwischen Klinik und Morphologie hinreichend erklären, wenn den nachgewiesenen strukturellen Unterschieden der Bence-Jones-Proteine auch eine unterschiedliche Wirkung beigemessen wird.

Bei der Untersuchung des eigenen Materials im Hinblick auf Häufigkeit und Ausmaß der Niereninsuffizienz sowie der feingeweblichen Veränderungen bei den verschiedenen Paraproteinämien (γA , γG , γM) können aber nur geringe graduelle Unterschiede festgestellt werden.

IV. Z u s a m m e n f a s s u n g

Das funktionelle und morphologische Verhalten der Niere bei paraproteinämischen Erkrankungen - 69 Plasmocytome, 11 Makroglobulinämien Waldenström, 4 polyblastische Reticulosen und 1 subakute Leukose - wurde bei 85 Patienten untersucht, die in der Zeit vom 1.1.1955 bis 31.12.1966 an der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin beobachtet wurden.

Die Nierenfunktion wurde mit Hilfe von Rest-N- und Kreatininbestimmungen im Serum - z.T. als Verlaufskontrolle über Jahre - untersucht, ferner liegen Urinbefunde und in einigen Fällen die Ergebnisse vom Volhard'schen Konzentrationsversuch, Phenolrotprobe, Radiorenogramm, Urinkultur, Elektrolyten im Serum und percutaner Nierenbiopsie vor. Bei Diagnosestellung bestand bei 35 % der Patienten, in den letzten Krankheitswochen bei 70 % eine Retention harnpflichtiger Substanzen.

Bei einer Gruppe von 22 Patienten konnte mit der Inulin- und PAH-Clearance eine eingehendere Prüfung der Nierenleistung vorgenommen werden. Auch unter Berücksichtigung der altersphysiologischen Depression zeigte sich bei mehr als der Hälfte der Untersuchten eine Einschränkung der glomerulären Filtration und der renalen Plasmadurchströmung. Die Filtrationsfraktion war bei der Hälfte der Fälle erniedrigt.

Histologisch wurde in den meisten Fällen das Bild der paraproteinämischen bzw. -urischen Glomerulonephrose beobachtet.

Die komplexe Genese der Nierenfunktionsstörung wird in Zusammenhang mit dem Serumcalcium, dem Gesamteiweiß im Serum und der Harn-eiweißausscheidung einschließlich der Paraproteinurie

diskutiert. Als mögliches schädigendes Agens werden die zahlreichen strukturell unterschiedlichen Bence-Jones-Proteine angesehen.

Zwischen dem Grad der funktionellen und morphologischen Schädigung ist in der Mehrzahl der Fälle eine Übereinstimmung festzustellen. Bei den beschriebenen Veränderungen bestehen hinsichtlich der verschiedenen Paraproteinämien - yA, yG und yM - quantitative, aber keine qualitativen Unterschiede.

V. L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. ALLAIS, S.: Contribution à l'étude du rein myélomateux.
Thèse de Marseille (1952).
2. ALLEN, A.C.: The kidney. Grune & Stratton, New York (1962).
3. ALY, F.W., M. EGGSTEIN und K. DEHMER: Kritische Bemerkungen zur elektrophoretischen Untersuchung der Proteinurie. Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 65, 643-650 (1959).
4. APITZ, K.: Die Störungen des Eiweißstoffwechsels bei Plasmocytomträgern. Klin. Wschr. 19, 1058-1061 (1940).
5. - Die Paraproteinosen. (Über die Störung des Eiweißstoffwechsels beim Plasmocytom.) Virchows Arch. path. Anat. 306, 631-699 (1940).
6. ARGANI, I. and G.F. KIPKIE: Macroglobulinemic nephropathy. Acute renal failure in macroglobulinemia of Waldenström. Amer. J. Med. 36, 151-157 (1964).
7. ARMSTRONG, J.B.: Renal function in multiple myeloma. J. Clin. Invest. 28, 768 (1949).
8. - A study of renal function in patients with multiple myeloma. Amer. J. Med. Sc. 219, 488-493 (1950).
9. ARNOLD, W.: Die kristallinische Paraproteinoase und ihre Bedeutung für die Probleme des Eiweißstoffwechsels und des Geschwulstwachstums beim Plasmocytom. Beitr. path. Anat., Jena 110, 607-617 (1949).
10. BARTELS, E.D. and G.C. BRUN: Acute anuria following intravenous pyelography in a patient with myelomatosis. Acta med. Scand. 150, 297-302 (1954).
11. BATTIS, M., Jr.: Multiple myeloma; review of forty cases. Arch. Surg. 39, 807-823 (1939).
12. BAYRD, E.D. and F.J. HECK: Multiple myeloma. J. Amer. Med. Ass. 133, 147-157 (1947).
13. BELL, E.T.: Renal lesions associated with multiple myeloma. Amer. J. Path. 9, 393-420 (1933).
14. - Renal diseases. Philadelphia, Lea & Febiger (1947).
15. BENTZEL, C.J., P.P. CARBONE and L. ROSENBERG: The effect of Prednisone on calcium metabolism and Ca^{47} kinetics in patients with multiple myeloma and hypercalcemia. J. Clin. Invest. 43, 2132-2145 (1964).
16. BLACKMAN, S.S., BARKER, W.H., BUELL, M.V. and B.D. DAVIS: On the pathogenesis of renal failure associated with

- multiple myeloma. J. Clin. Invest. 23, 163-166 (1944).
17. BLOCK, R.J., E.L. DURRUM and G. ZWEIG: A manual of paper chromatography and paper electrophoresis. New York, Academic Press Inc. (1955).
 18. BOULET, P., J. MIROUZE, A. PAGES, P. BARJON, S. FABRE et C. JAFFIOL: Ponction-biopsie rénale et néphropathie Kahlérienne. J. Urol. Nephrol. Paris 68, 89-98 (1962).
 19. BOUSSER, J., P. VERNANT et J. POISSON: Les néphropathies du myélome multiple. Le Sang. 1, 50-62 (1950).
 20. BRASS, K.: Die Eiweißstoffwechselstörungen des Plasmo-
cytomkranken. Frankf. Zschr. Path. 57, 367-480 (1943).
 21. BRODWALL, E.K.: Renal extraction of PAH in renal disease. Scand. J. Clin. Laborat. Invest. 16, 12-20 (1964).
 22. BRÜDIGAM, B. und J. MOELLER: Über ein atypisches Plasmo-
cytom mit einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion auf
Perabrodil. Klin. Wschr. 35, 280-284 (1957).
 23. BRÜGEL, H., D.P. MERTZ, J. KRAUSS und U. LUTZ+DETTINGER: Hyperfunktionelles Stadium eines nephrotischen Syn-
droms bei Plasmocytom. Dtsch. Arch. klin. Med. 203, 519-527 (1956).
 24. BRUGSCH, J.: Zur Frage einer häufigen Todesart von Plas-
mozytomkranken als Plasmozytomkrise und der Möglich-
keit ihrer therapeutischen Bekämpfung. Zschr. inn.
Med., Leipzig 12, 1095-1097 (1957).
 25. BRUMBY, K.H.: Über die Häufigkeit der Plasmozytome. Zschr. inn. Med., Leipzig 15, 1123-1125 (1960).
 26. CARSON, C.P., L.V. ACKERMAN and J.D. MALTBY: Plasma cell myeloma. A Clinical, pathologic and roentgenologic review of 90 cases. Amer. J. Clin. Path. 25, 849-888 (1955).
 27. CAUCHIE, C., Y. KENIS, P. POTVLIEGE; J. SMULDERS, C. GOMPEL et P.-P. LAMBERT: Les manifestations rénales du myélome. J. Urol. Nephrol., Paris 68, 41-56 (1962).
 28. Clinicopathologic Conference. Multiple myeloma with re-
nal failure. Amer. J. Med. 26, 485-495 (1959).
 29. COHEN, S.: Properties of the separated chains of human γ -globulin. Nature, London 197, 253-255 (1963).
 - 29 a. COLEMAN, R.F., C.H. LUPTON, Jr. and J.F. MCMANUS:

- Renal lesions in inbred mice with plasma-cell tumors. Arch. Path., Chicago 74, 6-15 (1962).
30. COSGROVE, K.E. and K.A. LA TOURETTE: Multiple myeloma simulating hyperparathyroidism. Amer. J. Med. 15, 862-874 (1953).
31. COSTANZA, D.J. and M. SMOLLER: Multiple myeloma with Fanconi syndrome. Amer. J. Med. 34, 125-133 (1963).
32. DAHM, K.: Hypoproteinämie bei Plasmocytom. Medizinische, Stuttgart 125-127 (1958).
33. DAVIES, D.F. and N.W. SHOCK: Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males. J. Clin. Invest. 29, 496-507 (1950).
34. DECASTELLO, A., von: Beiträge zur Kenntnis der Bence-Jonesschen Albuminurie. Zschr. Klin. Med. 67, 319-343 (1909).
35. DRIVSHOLM, A.: Myelomatosis. Acta med. Scand. 176, 509-524 (1964).
36. DUTZ, H.: Die Bedeutung der Clearancemethodik zur Prüfung der Nierenfunktion für die Klinik unter besonderer Berücksichtigung differentialdiagnostischer Fragestellungen. Zschr. inn. Med., Leipzig 8, 436-446 (1953).
37. EASTHAM, R.D. and W.B. YEOMAN: Hypogammaglobulinaemia in myeloma. Acta med. Scand. 166, 241-247 (1960).
38. EHRICH, W.: Die Nierenerkrankung bei Bence-Jonesscher Proteinurie. Zschr. klin. Med. 121, 396-403 (1932).
39. ELLENBECK, H.-D.: Ueber die Nierenveränderungen bei Bence-Jonesscher Proteinurie. Münch. med. Wschr. 84, 1804-1806 (1937).
40. FISHER, E.R., E. PEREZ-STABLE and Z.A. ZAWADZKI: Ultrastructural renal changes in multiple myeloma with comments relative to the mechanism of proteinuria. Lab. Invest. 13, 1561-1574 (1964).
41. FORBUS, W.D., W.A. PERLZWEIG, I.A. PARFENTJEV and J.C. BURWELL, Jr.: Bence-Jones proteinuria: excretion and its effects upon the kidney. Bull. Johns Hopkins Hosp. 57, 47-69 (1935).
42. GESCHICKTER, C.F. and M.M. COPELAND: Tumors of bone. J.B.

- Lippincott Company, Philadelphia (1949).
43. FUNCK-BRENTANO, J.L.: Le rein myélomateux. Rev. praticien, Paris 9, 1765-1774 (1959).
 44. FRANKLIN, E.C., J. LOWENSTEIN, B. BIGELOW and M. MELTZER: Heavy chain disease -a new disorder of serum y-globulins. Amer. J. Med. 37, 332-350 (1964).
 45. GLENCHUR, H., H.H. ZINNEMAN and W.H.HALL: A review of fifty-one cases of multiple myeloma. Arch. Int. Med., Chicago 103, 173-183 (1959).
 46. GOLDMAN, R., W.S. ADAMS and E.B. LUCHSINGER: Renal function in multiple myeloma. J. Laborat. Clin. Med., S. Louis 40, 519-522 (1952).
 47. GORDON, A.H., B. KEIL, K. SEBESTA, O. KNESSL and F.SORM: Electrophoresis of proteins in agar jelly. Coll. Českoslov.-chem. Commun. 15, 1 (1950).
 48. GRABAR, P. et C.A. WILLIAMS: Méthode immunoélectrophorétique d'analyse de mélange de substances antigéniques. Biochim. biophys. Acta 17, 67 (1955).
 49. GREENWALD, H.P., G.J. BRONFIN and O. AUERBACH: Needle biopsy of the kidney (A report of five cases of multiple myeloma). Amer. J. Med. 15, 198-206 (1953).
 50. GUICHARD, A., M. PLAUCHU et C. LEHMANN: Etude anatomique du rein myélomateux. J. méd. Lyon 31, 167-174 (1950).
 51. GUNN, F.D. and A.E. MAHLE: Megakaryoblastic myeloma with crystalline protein in the renal tubes. Arch. Path., Chicago 26, 377-386 (1938).
 52. HEALY, J.K.: Acute oliguric renal failure associated with multiple myeloma. (Report of three cases). Brit. Med. J. 1126-1130 (1963).
 53. HEBOLD, G. und L. BURKHARDT: Reststickstoffwert und anatomischer Nierenbefund. Virchows Arch. path. Anat. 315, 548-556 (1948).
 54. HEUCHEL, G.: Renale Symptome und Funktionsstörungen bei blastomatösen Erkrankungen. Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 65, 293-298 (1959).
 55. HITZIG, W.W.: Die Plasmaproteine in der klinischen Medizin. Springer-Verlag, Berlin - Göttingen - Heidelberg (1963).
 56. HOLMAN, R.L. and C. HILL: Complete anuria due to blockage

- of renal tubules by protein casts in a case of multiple myeloma. Arch. Path., Chicago 27, 748-752 (1939).
57. HÖPKER, W.: Die Nierenfunktion des Plasmocytomkranken. Dtsch. med. Wschr. 73, 154-157 (1948).
58. JONES, H.B.: On a new substance occurring in the urine of a patient with mollities ossium. Philos. Transact. Roy. Soc. London, Biol. Sc. 55-62 (1848).
59. JUTZLER, G.A., F.J. ZAPP und H.J. BRUNCK: Kasuistischer Beitrag zur Frage atypischer Plasmozytom-Paraglobuline und zur Plasmozytom-Niere. Med. Welt 32-33, 1613-1616 (1961).
60. KANZOW, U.: Die Paraproteinämien. (Klinik und Pathophysiologie). Habilitationsschrift, Köln (1959).
61. - Plasmocytom und Makroglobulinämie. Medizinische, Stuttgart 29/30, 1352 (1959).
62. -, A. BANIHASCHEMI und D. ENGELHORN: Die Paraproteinbande als Krankheitssymptom. Med. Welt 29, 1544-1548 (1964).
63. -, G. FRANKEN und F. KUHN: Differenzierung der Paraproteine beim Plasmocytom und der Makroglobulinämie Waldenström. Dtsch. med. Wschr. 86, 2437 (1961).
64. KAPPELER, R., A. KREBS und G. RIVA: Klinik der Makroglobulinämie Waldenström. Helvet. med. acta 25, 54-152 (1958).
65. KENIS, Y., C. CAUCHIE, P. POTVLIEGE, J. SMULDERS, C. GOMPEL et P.P. LAMBERT: Les manifestations rénales du myélome. Acta clin. Belg. 16, 541-574 (1961).
66. KENNY, J.J. and W.C. MOLONEY: Multiple myeloma: diagnosis and management in a series of fifty-seven cases. Ann. Int. Med. 46, 1079-1091 (1957).
67. KILLMANN, S.A., S. GJØRUP and J.H. THAYSEN: Fatal acute renal failure following intravenous pyelography in a patient with multiple myeloma. Acta med. Scand. 158, 43-46 (1957).
68. KLEINE, H.O.: Kristalloide Riesenzylinder in Harnkanälchen bei plasmacellulärem Myelom. Beitr. path. Anat., Jena 79, 678-699 (1928).
69. KOBERNICK, S.D. and WHITESIDE, J.H.: Renal glomeruli in multiple myeloma. Lab. Invest. 6, 478-485 (1957).

70. KOCH, H., H. ODENTHAL und W. VETHACKE: Zur Methodik der Serumuntersuchungen mit der Ultrazentrifuge. Z. Ges. exper. Med. 131, 50-59 (1959).
71. KÖRTGE, P., J. DAUGS und M. KESSEL: Die Niere bei Erkrankungen des paraproteinbildenden lymphoreticulären Systems. Verh. Dtsch. Ges. Path. 49. Tagung, 192-198 (1965).
72. KRAUSS, E.: Studien zur Bence-Jones'schen Albuminurie. Dtsch. Arch. klin. Med. 137, 257-283 (1921).
73. LARCAN, A., G. RAUBER et F. STREIFF: Les manifestations rénales de la maladie de Waldenstrom. J. Urol. Nephrol., Paris 68, 57-78 (1962).
74. LEHMANN, C.: Les néphropathies du myélome multiple des os. Thèse de Lyon (1949-1950).
75. LENNERT, K.: Die pathologische Anatomie der Makroglobulinämie Waldenström. Frankf. Zschr. Path. 66, 201-226 (1955).
76. LICHTENSTEIN, L. and H.L. JAFFE: Multiple myeloma. Arch. Path., Chicago 44, 207-246 (1947).
77. LÖHLEIN, M.: Eiweißkristalle in den Harnkanälchen bei multiplem Myelom. Beitr. path. Anat., Jena 69, 295-304 (1921).
78. LOUYOT, P.: A propos des manifestations rénales de la maladie de Kahler. Rev. rhumat., Paris 11, 674 (1962).
79. LOYKE, H.F.: Hypertension and myeloma. A study of 55 cases of multiple myeloma. Ohio Med. J. 60, 153-156 (1964).
80. LUDWIG, H.: Renale Symptomatologie des Plasmazellmyeloms. Schweiz. med. Wschr. 88, 1082-1084 (1958).
81. MACALISTER, C.L. and N.V. ADDISON: Renal aspects of myelomatosis. Brit. J. Urol. 33, 141-148 (1961).
82. MACMAHON, H.E. and A. MAGNUS-LEVY: Renal lesions in experimental Bence-Jones proteinuria. Amer. J. Path. 12, 763-766 (1936).
83. MAGNUS-LEVY, A.: Über die Myelomkrankheit III. Vom Stoffwechsel. Zschr. klin. Med. 119, 307-362 (1932).
84. - Multiple Myelome IV. Der Stoffwechsel außerhalb der Proteinurie. Zschr. klin. Med. 120, 313-320 (1932).
85. MANDEMA, E. und A. ARENDS: De oorzaak van de functie-

- stoornis van de nieren bij de ziekte van Kahler.
Ned. tschr. geneesk. 101, 1296-1297 (1957).
86. MANITIUS, A., J. MUSZKOWSKA-PENSON: Zmiany w nerkach w szpiczaku mnogim. Polskie arch. med. wewn. 31, 837-846 (1961).
87. MÄRKI, H.H. und R. SIEGENTHALER: Über eine unter dem Bilde einer Paraleukoblastenleukämie verlaufenden Form der Makroglobulinämie. Schweiz. med. Wschr. 94, 1557-1561 (1964).
88. - und F. WUHRMANN: Häufigkeit und klinische Bedeutung der Paraproteinämie. Klin. Wschr. 43, 85-90 (1965).
89. MARMONT, A., G. CHIAPPINO, E. DAMASIO et E. D'AMORE: Démonstration par microscopie en immunofluorescence des éléments cellulaires macroglobulinopoiétiques dans la maladie de Waldenström. Schweiz. med. Wschr. 93, 1445-1448 (1963).
90. MARTI, H.R.: Die Paraproteinämien. Schweiz. med. Wschr. 95, 381-387 (1965).
91. MASTER, A.M., R.P. LASSER and H.L. JAFFE: Blood pressure in white people over 65 years of age. Ann. intern. Med. 48, 284-299 (1958).
92. MCINTIRE, K.R. and M. POTTER: Studies of thirty different Bence Jones protein-producing plasma cell neoplasms in an inbred strain of mouse. J. Nat. Cancer Inst., Wash. 33, 631-648 (1964).
93. MEACHEM, G.C. and R.W. HEINLE: Association of high ionized serum calcium with renal failure in plasma cell myeloma. J. Clin. Invest. 29, 833 (1950).
94. MERTZ, D.P. und H. SARRE: Über den diagnostischen Wert semiquantitativer Nierenfunktionsproben. Klin. Wschr. 40, 692-696 (1962).
95. MICHON, P., G. RAUBER, A. LARCAN et F. STREIFF: Le rein de la macroglobulinémie de Waldenström. Presse méd., Paris 67, 1267-1270 (1959).
96. MOELLER, J.: Zur Frage der Nierenfunktionsstörung beim Plasmocytom. Klin. Wschr. 33, 741-743 (1955).
97. MORGAN, C. and W.J. HAMMACK: Intravenous urography in multiple myeloma. N. England J. Med. 275, 77-79 (1966).
98. MUL, N.A.J., R.E. BALLIEUX and J.W. IMHOF: Paraprotein-

- aemia. Xth Congress of the International Society of Haematology. Stockholm (1964).
99. MÜLLER-SEIFERT, Hrsg. v. KRESS: Taschenbuch der Medizinisch-Klinischen Diagnostik. München, Verlag von J. F. Bergmann (1962).
100. MURATORE, R., M. MONGIN et J. OLMER: Aspects lésionnels du rein dysglobulinémique. J. Urol. Nephrol., Paris 68, 79-84 (1962).
101. MYHRE, J.R. and E.K. BRODWALL: Kidney function studies in myelomatosis. Scand. J. Clin. Laborat. Invest. 9, 80-84 (1957).
102. NEUBAUER, E., J. ZÁHOR und M. MOŠCOVIČ: Atypisches Myelom mit Nephrose. Zschr. inn. Med., Leipzig 17, 30-33 (1962).
103. NEUMANN, V.: Multiple plasma-cell myeloma with crystalline deposits in the tumour cells and in the kidneys. J. Path. Bact., London 61, 165-169 (1949).
104. NITSCHKE, U.: Die Plasmakonzentration von Vasopressin. Zschr. inn. Med., Leipzig 21, 97-105 (1966).
105. Nomenclature for Human Immunoglobulins. Bull. World Health Organizat. 30, 447-450 (1964).
106. NONNENBRUCH, W.: Ueber das extrarenale Nierensyndrom. Münch. med. Wschr. 89, 146-149 (1942).
107. NORDENSON, N.G.: Myelomatosis. A clinical review of 310 cases. Acta med. Scand. 179, Suppl. 445, 178-186 (1966).
108. OBRECHT, P., E. KALLITERAKIS und E. KLEMM: Die Krankheitsdauer und Überlebenszeit beim multiplen Myelom. Klin. Wschr. 41, 891-898 (1963).
109. OEFF, K., H. GÖPEL und A. HAUGE: Zur Methodik der Radioisotopen-Renographie mit J¹³¹-Hippuran. Klin. Wschr. 39, 1298-1299 (1961).
110. OLMER, J., P. CASANOVA, R. MURATORE et G. KNEBELMANN: Dangers de l'urographie intraveineuse dans les myé-lomes. J. Urol. Nephrol., Paris 68, 84-89 (1962).
111. OSSERMAN, E.F.: Plasma-cell myeloma. N. England J. Med. 261, 1006-1014 (1959).
112. - and K. TAKATSUKI: Plasma cell myeloma; gamma globulin synthesis and structure. A review of biochemical and clinical data, with the description of a newly-recog-

- nized and related syndrome, 'H-gamma-2-chain (Franklin's) disease'. *Medicine*, Baltimore 42, 357-384 (1963).
113. - - Clinical and immunochemical studies of four cases of heavy ($H^{\gamma 2}$) chain disease. *Amer. J. Med.* 37, 351-373 (1964).
 114. PATEL, K.M. and J.S. SINGH: Multiple myelomatosis associated with hypercalcaemia. *East Afr. Med. J.* 40, 363-365 (1963).
 115. PERILLIE, P.E. and H.O. CONN: Acute renal failure after intravenous pyelography in plasma cell myeloma. *J. Amer. Med. Ass.* 167, 2186-2189 (1958).
 116. PERLA, D. and L. HUTNER: Nephrosis in multiple myeloma. *Amer. J. Path.* 6, 285-298 (1930).
 117. POINSO, R., H. PAYAN et M.S. ALLAIS: A propos d'un rein myélomateux. *Ann. méd.*, Paris 54, 483-497 (1953).
 118. POPOV, I.T., P.V. PONOMAREV, R.D. ŠTERN: O poraženii poček pri mielomnoj bolezni. *Klin. med.*, Moskva 39, 50-56 (1961).
 119. PUTNAM, F.W.: The plasma proteins. Vol.1, Academic Press, New York and London (1960).
 120. - The plasma proteins. Vol. 2, Academic Press, New York and London (1960).
 121. RÄDL, J. und J. MASOPUST: Idiopathische Paraproteinämie. *Schweiz. med. Wschr.* 94, 961-967 (1964).
 122. RANDEKATH, E.: Über die Morphologie der Paraproteino-
sen. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* 32. Tagung, 27-77 (1950).
 123. - und A. BOHLE: Die Pathomorphologie der Nierenaus-
scheidung. *Handbuch Allg. Path.*, Band 5, 2. Teil,
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1959).
 124. REES, E.D. and W.H. WAUGH: Factors in the renal failure of multiple myeloma. *Arch. int. Med.* 116, 400-405 (1965).
 125. REUBI, F.: Nierenkrankheiten. Medizinischer Verlag Hans Huber, Bern und Stuttgart (1960).
 126. RIVA, G.: Idiopathische und Begleitparaproteinämien. *Helvet. med. acta* 31, 285-297 (1964).
 127. ROHR, K.: Das menschliche Knochenmark. G. Thieme, Stuttgart (1960).

128. ROWE, D.S. and J.L. FAHEY: A new class of human immunoglobulins. J. exp. Med. 121, 171-184 (1965).
129. RUFFIÉ, R., H. BOUISSON, J.M. FOURNIÉ et J. PUTOIS: Les manifestations rénales de la maladie de Kahler. Rev. rhumat., Paris 30, 348-354 (1963).
130. - A. FOURNIÉ et J. PUTOIS: La nephropathie Kahlerienne. (Etude anatomo-clinique). Clinique, Paris 59, 39-41 (1964).
131. RUSTIZKY, J.von: Multiples Myelom. Dtsch. Zschr. Chir. 3, 162-172 (1873).
132. SANCHEZ, L.M. and C.A. DOMZ: Renal patterns in myeloma. Ann. Int. Med. 52, 44-54 (1960).
133. SANDKÜHLER, St.: Zur Klinik der Plasmocytomniere. Dtsch. Arch. klin. Med. 193, 434-451 (1948).
134. - Eine einfache Probe zum Nachweis von Bence-Jones-Protein. Dtsch. med. Wschr. 74, 976-977 (1949).
135. SCHAMAUN, M.: Zur pathologischen Anatomie der sog. Macroglobulinaemie Waldenstroem. Schweiz. Z. allg. Path. 17, 24-46 (1954).
136. SCHAUB, F.: Zum Krankheitsbild und zur Differentialdiagnose der Makroglobulinämie Waldenström. Schweiz. med. Wschr. 36, 890-895 (1952).
137. - Gleichzeitiges Vorkommen von Makroglobulinämie Waldenström und von malignen Tumoren. Schweiz. med. Wschr. 83, 1256-1257 (1953).
138. SCHEIDEGGER, J.J.: Une microméthode de l'immunoélectrophorèse. Int. Arch. Allergy 7, 103 (1955).
139. SCHEITLIN, W., G. MARTZ und U. BRUNNER: Akutes Nierenversagen nach intravenöser Pyelographie bei multiplem Myelom. Schweiz. med. Wschr. 90, 84-87 (1960).
140. SCHEURLIN, P.G.: Plasmocytom mit mehrfacher Proteinanomalie. Dtsch. med. Wschr. 89, 42-45 (1964).
141. - Klinik und Diagnose des Bence-Jones-Plasmozytoms. Dtsch. med. Wschr. 90, 1389-1395 (1965).
142. SCHMUZINGER, P. und R. FLURY: Störungen des Calcium- und Phosphatstoffwechsels beim multiplen Myelom. Schweiz. med. Wschr. 92, 1085-1090 (1962).
143. SCHOLZ, A., M. KESSEL und W. JENTSCH: Die J¹³¹-Hippu-

- ran-Renographie und der J¹³¹-Hippuran-Exkretionstest: Vergleichende Untersuchungen mit der Clearancemethodik. Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 69, 757-760 (1963).
144. SCHRADF, W., E. BÖHLE und L. HÜBNER: Zur Frage der Nierenbeteiligung beim Morbus Waldenström (Makroglobulinämie). Dtsch. med. Wschr. 83, 718-723 (1958).
 145. SICKEL, G.W.: Crystalline glomerular deposits in multiple myeloma. Amer. J. Med. 27, 354-356 (1959).
 146. ŠIKL, H.: A case of diffuse plasmocytosis with deposition of protein crystals in the kidneys. J. Path. Bact., London 61, 149-163 (1949).
 147. SNAPPER, J., L.B. TURNER, H.L. MOSCOVITZ: Multiple myeloma. Grune and Stratton, New York (1953).
 148. - and A.J. KAHN: Multiple Myeloma. Seminars Hemat. 1, 87-143 (1964).
 149. SOLOMON, A. and J.L. FAHEY: Bence Jones Proteinemia. Amer. J. Med. 37, 206-222 (1964).
 150. Study Committee of the Midwest Cooperative Chemotherapy Group: Multiple myeloma. J. Amer. Med. Ass. 188, 741-745 (1964).
 151. TAKATSUKI, K. and E.F. OSSERMAN: Structural differences between two types of 'heavy chain' disease proteins and myeloma globulins of corresponding types. Science 145, 499-500 (1964).
 152. TAPIE, J., J. LAPORTE, DELAUDE, PINEL, BOURSE et BOURDIN: Maladie de Kahler à forme rénale. (néphropathies myélomateuses). Gaz. hôp. 681-684 (1960).
 153. THANNHAUSER, S.J. und E. KRAUSS: Über eine degenerative Erkrankung der Harnkanälchen (Nephrose) bei Bence-Jones'scher Albuminurie mit Nierenschwund (kleine, glatte, weiße Niere). Dtsch. Arch. klin. Med. 133, 183-192 (1920).
 154. THAYSEN, J.H., S. GJØRUP and S. KILLMANN: Acute renal failure. Danish med. Bull. 4, 73-92 (1957).
 155. VALACH, V.: Die Kristallisation von Paraproteinen beim plasmozytären Myelom. Schweiz. Zschr. Path. 20, 383-396 (1957).
 156. VERCILLO, L.: La funzione renale nelle emopatie maligne. Haematologica, Pavia 43, 1009-1036 (1958).

157. VIX, V.A.: Intravenous pyelography in multiple myeloma. *Radiology* 87, 896-902 (1966).
158. WALDENSTRÖM, J.: Incipient myelomatosis or "essential" hyperglobulinemia with fibrinogenopenia - a new syndrome? *Acta med. Scand.* 117, 216 (1944).
159. - Zwei interessante Syndrome mit Hyperglobulinämie. *Schweiz. med. Wschr.* 38, 927-928 (1948).
160. - Die Makroglobulinämie. *Erg. inn. Med.* 9, 586-621 (1958).
161. - Die Myelomkrankheit - Vorkommen und Verlauf in einer Stadtbevölkerung. *Med. Klin.* 59, 413-416 (1964).
162. WEICKER, H., H. BRÜCHER, K. HUHNSTOCK, J. MEISER und H. PLÜGGE: Paraproteinosen. Klinische, biochemische und morphologische Verlaufsuntersuchungen. *Dtsch. Arch. klin. Med.* 211, 14-58 (1965).
163. - und K. HUHNSTOCK: Neue Gesichtspunkte in der Paraproteinurie bei Plasmocytom. *Verh. Dtsch. Ges. inn. Med.* 67, 613-616 (1961).
164. WEISE, H.J. und K. TEUBNER: Zur klinischen Diagnostik des maskierten Plasmocytoms durch Nierenbiopsie. *Verh. Dtsch. Ges. inn. Med.* 69, 682-684 (1963).
165. WEISSEL, W., G. BRECHELMACHER, H. HAMMERL und E. ZIMMERMANN: Anurie bei Plasmozytomniere. *Wiener Zschr. Inn. Med.* 45, 73-79 (1964).
166. WINTROBE, M.M.: Multiple myeloma and macroglobulinemia, in: *Clinical Hematology*, Lea & Febinger, Philadelphia (1962).
167. WUHRMANN, F.: Reststickstoff und Xanthoproteinreaktion im Agonal- und Leichenblut. *Zschr. klin. Med.* 127, 499-513 (1935).
168. - und H.H. MÄRKI: Dysproteinämien und Paraproteinämien. Verlag Schwabe & Co. Basel/Stuttgart (1963).
169. ZINNEMAN, H.H., H. GLENCHUR and D.F. GLEASON: The significance of urine electrophoresis in patients with multiple myeloma. *Arch. Int. Med.*, Chicago 106, 172-178 (1960).
170. ZOLLINGER, H.U.: Die interstitielle Nephritis. S. Karger, Basel (1945).

171. ZOLLINGER, H.U.: Die pathologische Anatomie der Makroglobulinämie Waldenström. Helvet. med. acta 25, 153-183 (1958).
172. - Niere und ableitende Harnwege, in: Spezielle Pathologische Anatomie, Band 3, Hrsg. von DOERR, W. und E. UEHLINGER, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg-New York (1966).

Herrn Professor Dr.med. P. Körtge, Oberarzt an der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin, danke ich für die Überlassung des Themas, seine vielseitigen Anregungen und freundliche Unterstützung der Arbeit.

Zu besonderem Dank bin ich Herrn Professor Dr.med. W. Maßhoff, Direktor des Pathologischen Institutes der Freien Universität Berlin, für die Überlassung der pathologischen Befunde sowie die Abbildungen der histologischen Präparate verpflichtet.

Mein Dank gebührt auch Herrn Privatdozent Dr.med. M. Kessel, I. Medizinische Klinik der Freien Universität Berlin, für die bereitwillige Förderung insbesondere bei Clearanceuntersuchungen.

Lebenslauf

Am 6. Juli 1940 wurde ich als viertes von fünf Kindern des 1942 gefallenen Facharztes Dr. med. Hermann Meyer-Hamme und seiner Ehefrau, der Fachärztin Dr. med. Gisela Meyer-Hamme, geb. Schultze-Wolters, in Helmstedt geboren. Nach vier Grundschuljahren in Helmstedt bestand ich Ostern 1951 die Aufnahmeprüfung am dortigen Gymnasium, an dem ich den humanistischen Zweig besuchte und im März 1960 die Reifeprüfung ablegte.

Im Sommersemester 1960 begann ich an der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg i.Br. das Studium der Medizin. Hier bestand ich im April 1961 die naturwissenschaftliche und im März 1963 die ärztliche Vorprüfung. Die klinischen Semester studierte ich an der Freien Universität Berlin, wo ich im Anschluß an das Wintersemester 1965/66 die ärztliche Prüfung ablegte.

Als Medizinalassistent habe ich bisher an der chirurgisch-orthopädischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Berlin-Britz (Chefarzt Prof. Dr. G. Friedebold) und der II. Medizinischen Universitätsklinik im Städtischen Krankenhaus Westend (Direktor Prof. Dr. M. Schwab) gearbeitet.

